

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

2/7/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

013343506 **Image available**

WPI Acc No: 2000-515445/200047

Treatment of cerebral ischemia or apoplexy, using N-substituted tetrahydro-pyridopyrimidinone or 1,2-benzisothiazoline-1,1-dioxide derivatives having neuroprotective activity

Patent Assignee: BASF AG (BADI)

Inventor: EMLING F; GARCIA-LADONA F J; HOFMANN H P; HOLZENKAMP U; LUBISCH W ; SCHELLHAAS K; STARCK D; STEINER G; SZABO L; UNGER L; HOFMANN H; GARCIA-LADONA F; STEINLER G

Number of Countries: 091 Number of Patents: 014

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 19900544	A1	20000713	DE 1000544	A	19990111	200047 B
WO 200041697	A1	20000720	WO 99EP10275	A	19991222	200047
AU 200022851	A	20000801	AU 200022851	A	19991222	200054
NO 200103408	A	20010821	WO 99EP10275	A	19991222	200158
			NO 20013408	A	20010710	
EP 1140099	A1	20011010	EP 99966990	A	19991222	200167
			WO 99EP10275	A	19991222	
BR 9916888	A	20011120	BR 9916888	A	19991222	200202
			WO 99EP10275	A	19991222	
SK 200100968	A3	20020305	WO 99EP10275	A	19991222	200225
			SK 2001968	A	19991222	
KR 2001101440	A	20011114	KR 2001708690	A	20010710	200230
CN 1333685	A	20020130	CN 99815452	A	19991222	200231
CZ 200102484	A3	20020515	WO 99EP10275	A	19991222	200241
			CZ 20012484	A	19991222	
HU 200200520	A2	20020729	WO 99EP10275	A	19991222	200258
			HU 2002520	A	19991222	
JP 2002534467	W	20021015	WO 99EP10275	A	19991222	200282
			JP 2000593308	A	19991222	
ZA 200105473	A	20021224	ZA 20015473	A	20010703	200309
MX 2001006966	A1	20020501	WO 99EP10275	A	19991222	200368
			MX 20016966	A	20010709	

Priority Applications (No Type Date): DE 1000544 A 19990111

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

DE 19900544 A1 89 A61K-031/505

WO 200041697 A1 G A61K-031/519

Designated States (National): AE AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CR CU CZ DE DK DM EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW

Designated States (Regional): AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SL SZ TZ UG ZW

AU 200022851 A A61K-031/519 Based on patent WO 200041697

NO 200103408 A A61K-031/519

EP 1140099 A1 G A61K-031/519 Based on patent WO 200041697

Designated States (Regional): AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI

BR 9916888 A A61K-031/519 Based on patent WO 200041697

ATTORNEY DOCKET NUMBER:6750-195-999

(CAM #305158-999193)

SERIAL NUMBER: 10/669,875

REFERENCE: B16

SK 200100968	A3	A61K-031/519	Based on patent WO 200041697
KR 2001101440	A	A61K-031/519	
CN 1333685	A	A61K-031/519	
CZ 200102484	A3	A61K-031/519	Based on patent WO 200041697
HU 200200520	A2	A61K-031/519	Based on patent WO 200041697
JP 2002534467	W	80 C07D-471/04	Based on patent WO 200041697
ZA 200105473	A	113 A61K-000/00	
MX 2001006966	A1	A61K-031/428	Based on patent WO 200041697

Abstract (Basic): DE 19900544 A1

NOVELTY - The use of
3-(aryl-heterocyclyl-alkyl)-tetrahydro-pyridopyrimidinone or
2-(aryl-heterocyclyl-alkyl)-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazoline-1,1-dioxide derivatives (I) for the prophylaxis and therapy of cerebral ischemia or apoplexy is new.

DETAILED DESCRIPTION - The use of tetrahydro-pyridopyrimidinone or 1,2-benzisothiazole-1,1-dioxide derivatives of formula Het-A-B-Ar (I) or their acid addition salts is claimed for the preparation of medicaments for the prophylaxis and therapy of cerebral ischemia or apoplexy.

A=1-10C alkylene; or 2-10C alkylene containing at least one of O, S, cyclopropyl, COO, CHO, a double bond and a triple bond;

B=4-piperidine, 4-tetrahydro-1,2,3,6-pyridine, 4-piperazine or a corresponding group ring-expanded by one CH₂ group, bonded to A via N;

Ar=phenyl (optionally substituted by 1-4C alkyl, 1-6C alkoxy, OH, halo, CF₃, N(R₂)₂, COOR₂, CN or Ph), tetralin, indane, higher fused aromatics (e.g. naphthalene (optionally substituted by 1-4C alkyl or 1-4C alkoxy) or anthracene) or a 5- or 6-membered aromatic heterocycle (containing 1 or 2 of O and N, and optionally fused with other aromatic residues);

Het=tetrahydro-pyridopyrimidinone residue of formula (a) or 1,2-benzisothiazoline-1,1-dioxide residue of formula (b);
one of X, Y=CH₂ and the other=NR₉;
R₁, R₂=1-6C alkyl;

R₃, R₄=H, 1-6C alkyl, OH, 1-6C alkoxy, halo, CF₃, NR₅R₆, COOR₇, NO₂, CN, pyrrole or phenyl-(1-4C) alkyl (optionally ring-substituted by halo, 1-4C alkyl, 1-4C alkoxy, CF₃, OH, NH₂, CN or NO₂);
R₅, R₆=H, 1-6C alkyl, COPh, COOtBu or 2-5C alkanoyl;

or NR₅R₆=5- or 6-membered ring optionally containing a second N, e.g. piperazine;

R₇=H or 1-6C alkyl;
R₈=H or 1-4C alkyl;
R₉=H, 1-6C alkyl, 2-5C alkanoyl, COOtBu, aroyl or phenyl-(1-4C) alkyl (optionally ring-substituted by halo, 1-4C alkyl, 1-4C alkoxy, CF₃, OH, NH₂, CN or NO₂).

ACTIVITY - Neuroprotective; cerebroprotective; vasotropic.

No examples demonstrating biological activity are given.

MECHANISM OF ACTION - None given.

USE - For treating or preventing neurodegeneration, cerebral trauma and cerebral ischemia (especially apoplexy), and the sequelae of these diseases. (I) have neuroprotective action.

pp; 89 DwgNo 0/0

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): A61K-000/00; A61K-031/428; A61K-031/505; A61K-031/519; C07D-471/04

International Patent Class (Additional): A61K-031/44; A61K-031/4427; A61K-031/4439; A61K-031/445; A61K-031/4523; A61K-031/454; A61K-031/495 A61K-031/496; A61K-031/502; A61K-031/517; A61K-031/522; A61K-031/551; A61P-009/10; A61P-025/28; C07D-275/06; C07D-401/12; C07D-417/12



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification: A61K 31/519, A61K 31/428, A61K 31/4439, A61K 31/454, A61K 31/496, A61K 31/551, A61P 9/10	A1	(11) International Publication Number: WO 00/41697 (43) International Publication Date: 20 July 2000 (20.07.2000)
(21) International Application Number: PCT/EP99/10275		
(22) International Filing Date: 22 December 1999 (22.12.1999)		Published
(30) Priority Data: 199 00 544.3 11 January 1999 (11.01.1999) DE		
(60) Parent Application or Grant BASF AKTIENGESELLSCHAFT [/]; O. STEINER, Gerd [/]; O. SCHELLHAAS, Kurt [/]; O. LUBISCH, Wilfried [/]; O. HOLZENKAMP, Uta [/]; O. STARCK, Dorothea [/]; O. SZABO, Laszlo [/]; O. EMLING, Franz [/]; O. GARCIA- LADONA, Francisco Javier [/]; O. HOFMANN, Hans-Peter [/]; O. UNGER, Liliane [/]; O. STEINER, Gerd [/]; O. SCHELLHAAS, Kurt [/]; O. LUBISCH, Wilfried [/]; O. HOLZENKAMP, Uta [/]; O. STARCK, Dorothea [/]; O. SZABO, Laszlo [/]; O. EMLING, Franz [/]; O. GARCIA- LADONA, Francisco Javier [/]; O. HOFMANN, Hans-Peter [/]; O. UNGER, Liliane [/]; O. BASF AKTIENGESELLSCHAFT ; O.		
(54) Title: UTILISATION OF 2-SUBSTITUTED 1,2-BENZISOThIAZOLE DERIVATIVES AND 3-SUBSTITUTED TETRAHYDROPYRIDOPYRIMIDINONE DERIVATIVES FOR THE PROPHYLAXIS AND THERAPY OF CEREBRAL ISCHAEMIA		
(54) Titre: UTILISATION DE DERIVES DE 1,2-BENZISOThIAZOL 2-SUBSTITUES ET DE DERIVES DE TETRAHYDROPYRIDOPYRIMIDINONE 3-SUBSTITUES POUR ASSURER LA PROPHYLAXIE ET LE TRAITEMENT DE L'ISCHEMIE CEREBRALE		
(57) Abstract		
The invention relates to the utilisation of compounds of formula (I) wherein the substituents have the meanings given in the description. The invention also relates to the salts thereof comprising pharmacologically compatible acids for producing medicaments for the prophylaxis and therapy of cerebral ischaemia and strokes.		
(57) Abrégé		
L'invention concerne l'utilisation de composés de la formule (I) dans laquelle les substituants ont la signification mentionnée dans la description, ainsi que leurs sels avec des acides pharmacologiquement tolérables pour préparer des médicaments pour assurer la prophylaxie et le traitement de l'ischémie cérébrale et des accidents cérébrovasculaires.		

PCT

WELTOORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 31/519, 31/428, 31/454, 31/4439, 31/496, 31/551, A61P 9/10		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/41697 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 20. Juli 2000 (20.07.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/10275		erhof (DE), UNGER, Liliane [DE/DE]; Wollstr. 129, D-67065 Ludwigshafen (DE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 22. Dezember 1999 (22.12.99)		(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT, D-67056 Ludwigshafen (DE).	
(30) Prioritätsdaten: 199 00 544.3 11. Januar 1999 (11.01.99) DE		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, OM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STEINER, Gerd [DE/DE]; Oberer Waldweg 1, D-67281 Kirchheim (DE). SCHELLHAAS, Kurt [DE/DE]; Tannenstraße 5, D-67067 Ludwigshafen (DE). LUBISCH, Wilfried [DE/DE]; Häuserstr. 15, D-69115 Heidelberg (DE). HOLZENKAMP, Uta [DE/DE]; St. Georges Str. 7, D-67245 Lambshain (DE). STARCK, Dorothea [DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Str. 31, D-67059 Ludwigshafen (DE). SZABO, Laszlo [DE/DE]; Buchenweg 38, D-69221 Dossenheim (DE). EMLING, Franz [DE/DE]; Limesstr. 2, D-67065 Ludwigshafen (DE). GARCIA-LADONA, Francisco Javier [ES/DE]; Raiffelsenstr. 9, D-76870 Kandel (DE). HOFMANN, Hans-Peter [DE/DE]; Untere Hart 12, D-67117 Limburg-			
(54) Title: UTILISATION OF 2-SUBSTITUTED 1,2-BENZISOThIAZOLE DERIVATIVES AND 3-SUBSTITUTED TETRAHYDROPYRIDOPYRIMIDINONE DERIVATIVES FOR THE PROPHYLAXIS AND THERAPY OF CEREBRAL ISCHAEMIA			
(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON 2-SUBSTITUIERTEN 1,2-BENZISOThIAZOL-DERIVATEN UND VON 3-SUBSTITUIERTEN TETRAHYDROPYRIDOPYRIMIDINON-DERIVATEN ZUR PROPHYLAXE UND THERAPIE DER ZEREBRALEN ISCHÄMIE			
(57) Abstract			
<p>The invention relates to the utilisation of compounds of formula (I) wherein the substituents have the meanings given in the description. The invention also relates to the salts thereof comprising pharmacologically compatible acids for producing medicaments for the prophylaxis and therapy of cerebral ischaemia and strokes.</p> <p style="text-align: center;">(I)</p> <p style="text-align: center;">N—A—B—Ar</p>			
(57) Zusammenfassung			
<p>Verwendung von Verbindungen der Formel (I), worin die Substituenten die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Salze mit pharmakologisch verträglichen Säuren zur Herstellung von Medikamenten zur Prophylaxe und Therapie von zerebraler Ischämie und Schlaganfall.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Sswasilod
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Momaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BR	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NB	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RÜ	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Eesti						

Description

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

5

VERWENDUNG VON 2-SUBSTITUIERTEN 1,2-BENZISOThIAZOL-DERIVATEN UND VON 3-SUBSTITUIERTEN TETRAHYDROPYRIDOPYRIMIDINON-DERIVATEN ZUR PROPHYLAXE UND THERAPIE DER ZEREBRALEN ISCHÄMIE

10

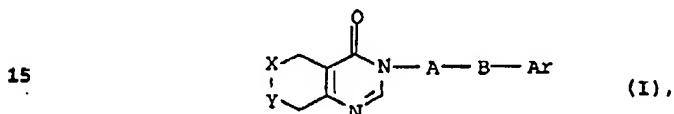
5 Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Prophylaxe und Therapie der zerebralen Ischämie

15

10 In DE 19747063.7 werden 3-substituierte Tetrahydropyrido-pyrimidinon-Derivate der Formel I beschrieben,

20



worin

25

20 einer der beiden Reste X, Y für CH_2 und der andere für NR^1 steht,

30

R¹ für Wasserstoff, (C_{1-6}) Alkyl verzweigt oder unverzweigt, $\text{CO-(C}_{1-4}\text{)-Alkyl}$, CO_2tBu , CO-Aryl und einen Phenylalkyl-C₁-C₄-Rest, der seinerseits am Aromaten durch F, Cl, Br, I, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Cyano oder Nitro substituiert sein kann, steht,

35

A für verzweigtes oder unverzweigtes (C_{1-10})-Alkylen oder geradkettiges oder verzweigtes (C_{2-10})-Alkylen steht, das wenigstens eine Gruppe Z umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR², Cyclopropyl, CHOH, einer Doppel- oder einer Dreifachbindung,

40

R² für Wasserstoff und C₁-C₄ Alkyl steht,

45

B für 4-Piperidin, 4-Tetrahydro-1,2,3,6 pyridin, 4-Piperazin und die entsprechenden um eine Methylengruppe vergrößerten Ringverbindungen steht, wobei die Verknüpfung zu A über ein N-Atom von B erfolgt und

40

Ar für Phenyl, das gegebenenfalls durch (C_{1-6}) Alkyl verzweigt oder unverzweigt, O-(C_{1-6})-Alkyl verzweigt oder unverzweigt, OH, F, Cl, Br, I, Trifluormethyl, NR², CO₂R², Cyano oder Phenyl substituiert ist, Tetralin, Indan, höherkondensierte Aromaten wie Naphthalin, das gegebenenfalls durch (C_{1-4})-Alkyl oder O(C_{1-4})-Alkyl substituiert ist, Anthracen oder 5- oder

50

6-gliedrige aromatische Heterocyclen mit 1 bis 2 Hetero-

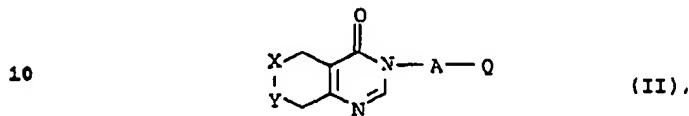
55

2

5 atomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter O und N, die noch mit weiteren aromatischen Resten anelliert sein können, steht.

10 5 Diese Verbindungen der Formel I lassen sich herstellen, indem man eine Verbindung der Formel II,

15



15 in der A, X und Y die oben angegebene Bedeutung haben und Q für eine abspaltbare Gruppe (z. B. Cl, Br, I, Alkansulfonyloxy oder Arylsulfonyloxy) steht, mit einer Verbindung der Formel III,

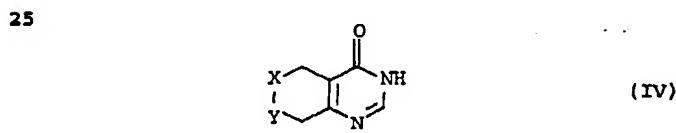
20



25

worin B und Ar die oben angegebene Bedeutung haben, in an sich bekannter Weise umsetzt und die so erhaltene Verbindung gegebenenfalls in das Säureadditionssalz einer physiologisch verträglichen Säure überführt. Es ist ebenfalls möglich, eine Verbindung der Formel IV

30



35

30 mit einer Verbindung der Formel V

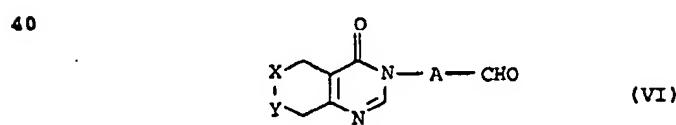


40

35 in an sich bekannter Weise umzusetzen.

40 Eine weitere Synthesevariante stellt die Verknüpfung einer Verbindung der Formel VI

45



50

45 mit einer Verbindung der Formel III durch eine an sich bekannte reduktive Aminierung dar.

55

5

Die Synthese von Verbindungen der Formel III kann erfolgen durch

10

1. Verknüpfung von Verbindungen der allgemeinen Formel VII

5

W-B¹ (VII)

10

wobei B¹ für Piperazin oder Homopiperazin und W für Wasserstoff oder eine der üblichen Aminoschutzgruppen (wie z.B. Boc oder Cbz) steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel
10 VIII

15

P-Ar (VIII),

20

15 wobei P für B(OH)₂, SnR₃, OTf, Br, Cl, oder I und R für C₁-C₄-Alkyl steht, in bekannter Weise umgesetzt; oder

2. die Verknüpfung von Verbindungen der allgemeinen Formel IX

20

W-B²-P¹ (IX),

25

wobei B² für 4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin und die entsprechenden um eine Methylengruppe vergrößerten Ringverbindungen und P¹ für Cl, Br, I, SnR₃ - wobei R für C₁-C₄-Alkyl steht - , OTf steht mit einer Verbindung der allgemeinen Formel X

30

P-Ar (X),

35

30 wobei W, P und Ar jeweils die oben genannte Bedeutung besitzen und die Umsetzungen nach bekannten Verfahren erfolgen, wie z.B. beschrieben in

40

S.L. Buchwald et al. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 7215,

J.F. Hartwig et al. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 3604 ,

35 J.K. Stille et al. Angew. Chem. 1986, 98, 504,

S.L. Buchwald et al. Angew. Chem. 1995, 107, 1456 oder

J.F. Hartwig et al. J. Am. Chem. Soc 1996, 118, 7217 oder

J.F. Hartwig et al. J.Org. Chem. 1997, 62, 1268,

40 S.L. Buchwald et al. J.Org. Chem. 1997, 62, 1264 und dort

zitierte Literatur oder

45

S.L. Buchwald et al J.Am. Chem. Soc 1997, 119, 6054,

J.K. Stille, Angew. Chem. 1986, 98, 504 oder

J.K. Stille et al. J.Org.Chem.1990, 55, 3014,

45 M. Pereyre et al. "Tin in Organic Synthesis", Butterworth

50

1987; oder

55

3. Reduktion von Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)

5

W-B²-Ar (XI),5 wobei B² die oben angegebene Bedeutung besitzt zu
Verbindungen der allgemeinen Formel XII

10

W-B³-Ar (XII),

15

10 worin B³ für in 1,4-Stellung verknüpfte Piperidine und die
entsprechenden um eine Methylengruppe vergrößerten Ringver-
bindungen steht; oder

15 4. die Cyclisierung von Verbindungen der allgemeinen Formel XIII

20

W-N-(C₂H₄Q)₂ (XIII),20 wobei W und Q die oben beschriebene Bedeutung besitzen, mit
einer Verbindung der allgemeinen Formel XIV

25

NH₂-Ar (XIV),25 wobei Ar die oben genannte Bedeutung besitzt, zu Verbindungen
der allgemeinen Formel XV

30

W-B¹-Ar (XV).

35

30 Die als Ausgangsstoffe für die Synthese der neuen Verbindungen
benötigten Substanzen der Formeln III und V sind bekannt oder
lassen sich gemäß den bekannten Verfahren (z. B. Organikum Barth
Dt. Verl. der Wiss. 1993 oder A. R. Katritzky, C. W. Rees (ed.)
Comprehensive Heterocyclic Chemistry Pergamon Press) aus analogen
35 Edukten synthetisieren.

40

Die weitere Umsetzung der so nach 1. bis 4. mit anschließender
Abspaltung etwaiger Schutzgruppen hergestellten Verbindungen

40 H-B-Ar (III)

45

zu den Verbindungen der Formel V erfolgt durch Verknüpfung mit
Verbindungen der Formel XVI

45 Q-A-Q' (XVI),

50

55

wobei Q und Q' für Abgangsgruppen stehen, unter an sich bekannten Bedingungen.

5

Die als Ausgangsstoffe für die Synthese der neuen Verbindungen benötigten Substanzen der Formel II, IV, VI und der allgemeinen Formel P-Ar, NH₂-Ar, W-B¹ bzw. W-B²-P¹ sind bekannt oder lassen sich gemäß den in der Literatur beschriebenen Herstellverfahren aus analogen Edukten synthetisieren (z.B. B. Dumaitre, N. Dodic J. Med. Chem. 1996, 39, 1635 oder A. Yokoo et al. Bull. Chem. 10 Soc. Jpn. 1956, 29, 631 oder L. Börjeson et al. Acta Chem. Chem. 1991, 45, 621 oder Organikum Barth Dt. Verl. der Wiss. 1993 oder A. R. Katritzky, C. W. Rees (ed.) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* Pergamon Press oder *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* J. Wiley & Sons Inc. NY und der dort jeweils zitierten 15 Literatur).

10

15

20

Beispiel 1:

3-[2-[4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl]ethyl]-5,6,7,8-tetra-
20 hydro-6-benzyl-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-on

25

Herstellung der Ausgangsmaterialien

a) 5,6,7,8-Tetrahydro-6-benzyl-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-on

25

Man ließ 4,7 g Natrium in kleinen Portionen in 250 ml Ethanol abreagieren und tropfte dann bei 5-10°C eine Suspension von 14,2 g (0,05 mol) N-Benzyl-4-piperidon-3-carbonsäuremethylester in Ethanol dazu. Nach 30 minütigem Rühren wurden 6 g (0,075 mol) Formamidinhydrochlorid langsam zugegeben und die Reaktionsmischung 10 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in 100 ml Wasser mit 2N Salzsäure auf pH = 6,5 - 7 eingestellt, so daß das Produkt ausfiel. Man saugte die Kristalle ab, trocknete im Vakuumtrockenschränke und isolierte so 8 g (66 %). Fp.: 88°C.

30

30

Analog wurden 5,6,7,8-Tetrahydro-7-benzyl-pyrido-[3,4-d]-pyrimidin-4(3H)-on (Fp.: 199 °C) und 5,6,7,8-Tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-on-6-carbonsäure-methylester (Fp.: 35 160°C) erhalten.

35

35

40

b) 1-(2-Methoxyphenyl)-4-(2-chloreth-1-yl)piperazin

40

45

Man legte eine Lösung von 19,2 g (0,1 mol) o-Methoxyphenylpiperazin und 13,8 g (0,1 mol) Kaliumcarbonat in 200 ml DMF bei Raumtemperatur vor und fügte nach 30 min 30 ml (0,36 mol)

50

55

6

5 1-Brom-2-chlorethan zu. Es wurde 2 h bei Raumtemperatur
gerührt. Nach dem Zingießen in Eiswasser extrahierte man
mit Methyltertbutylether, wusch die organischen Phasen mit
Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und engte anschliessend
ein. Aus der Lösung des Rückstandes in Essigester wurde durch
5 Zugabe 30 %iger Isopropanol/HCl Lösung das Hydrochlorid
10 gefällt, welches man nach dem Absaugen bei 40°C im Vakuum-
trockenschrank trocknete. Man erhielt 17 g (67 %) Substanz.
Fp.: 200°C.

10 In analoger Weise wurden 1-(2-Methoxyphenyl)-4-(3-chlor-
15 prop-1-yl)piperazin (Fp.: 217°C, Hydrochlorid),
1-(3,4-Methylphenyl)-4-(2-chloreth-1-yl)piperazin
(Fp.: 260°C, Hydrochlorid), 1-(2-pyrimidyl)-4-(2-chlo-
15 reth-1-yl)piperazin (Fp.: 270°C, Hydrochlorid),
20 1-(Naph-1-yl)-4-(3-chlorprop-1-yl)piperazin (Fp.: 217°C,
Hydrochlorid), erhalten.

Für die Herstellung der Piperazine sind zwei Beispielsynthesen im
20 folgenden angegeben.

25 1-Tetralin-5-yl-piperazin

Man erhitzte 14,7 g (0,1 mol) 5-Aminotetralin mit 18 g (0,11 mol)
25 Bis(β-chlorethyl)aminhydrochlorid in 300 ml n-Butanol 48 h unter
Rückfluß, fügte nach dem Abkühlen 5,4 g Natriumcarbonat hinzu und
30 erhitzte nochmals 20 h unter Rückfluß. Durch Abkühlen entstehen-
der Niederschlag wurde abgesaugt, in Wasser aufgenommen und mit
2N Natriumhydroxidlösung versetzt. Man extrahierte die wässrige
30 Phase mit Essigester, wusch mit Wasser, trocknete über Natrium-
sulfat und engte im Vakuum ein. 10,7 g (50 %) des Produktes konn-
35 ten so als Öl isoliert werden.

4-Piperazin-1-yl-isochinolin

35 Es wurden 4,51 g (21.7 mmol) 4-Bromisochinolin, 4,65 g
(25,0 mmol) Piperazin-N-carbonsäure-t-butylester, 0,1 g
(0.11 mmol) Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium, 0,11 g
(0,18 mmol) 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl und
40 2,92 g (30,4 mmol) Natrium-t-butylat in 50 ml Toluol zusammenge-
geben und 2 h bei 75°C gerührt. Man gab die Reaktionsmischung auf
Eis/Kochsalz, extrahierte mit Essigester, trocknete die organi-
45 sche Phase über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am
Rotationsverdampfer. Das Produkt kristallisierte aus, wurde abge-
saugt und mit Pentan gewaschen. Man erhielt 5,5 g (81 %) des Boc-
50 geschützten Piperazins (Fp.: 111°C). Es wurden 5,2 g (16,6 mmol)
dieser Substanz in 17 ml Dichlormethan aufgenommen und bei 0°C

5 langsam mit 17 ml (0,22 mol) Trifluoressigsäure versetzt. Man
ließ 4 h bei 0°C röhren, goß auf Eiswasser und extrahierte mit
Dichlormethan. Die wässrige Phase wurde filtriert, alkalisch ein-
gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen über
5 Natriumsulfat und dem weitgehenden Entfernen des Lösungsmittels
verdünnte man mit Diethylether und fällte das Hydrochlorid mit
10 etherischer Salzsäure. Man erhielt 3,2 g (67 %) des Produktes.
(Fp.: 293°C).

15 10 In Analogie zu den beiden beschriebenen Verfahren wurden die
folgenden Verbindungen hergestellt: 1-Naphth-1-yl-azepan (85°C,
Hydrochlorid), 1-Naphth-1-ylmethyl-piperazin (Öl), 4-Piperazin-
1-yl-indan (Öl), 1-Naphth-1-yl-piperazin (82°C), 4-Chlor-1-
20 piperazin-1-yl-phthalazin (205 °C, Zers.) und 4-Piperazin-1-yl-
chinazolin (320°C, Hydrochlorid). Weitere Derivate waren kommer-
ziell erhältlich.

Herstellung des Endproduktes

25 20 Zu einer Lösung von 2,4 g (10 mmol) Tetrahydropyridopyrimidin
[a)] in 40 ml DMF wurden 2,9 g (10 mmol) Chlorethylpiperazin [b)]
und 2,8 g (20 mmol) Kaliumcarbonat gegeben. Nach zweistündiger
Reaktion bei 90°C goß man die Reaktionsmischung auf Eiswasser und
extrahierte mit Essigester. Die organische Phase wurde mit gesät-
25 tigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet
und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das zurückbleibende Öl
nahm man in Aceton auf und fällte das Hydrochlorid mit Isopropa-
nol/HCl. Man erhielt 4 g (75 %) des Produktes (Fp.: 205°C).

30 30 NMR: CDCl₃, δ 8.0 (s, 1H), 7.4 - 7.2 (m, 5H), 7.1 - 6.8 (m, 4H),
35 4.0 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (s, 2H), 3.5 (s, 2H), 3.1 (br. s,
4H), 2.8 - 2.6 (m, 10H) ppm.

35 Es wurden in analoger Weise die folgenden Verbindungen erhalten:
40 Beispiel 2:

45 3-[2-[4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperaziny1]ethyl]-5,6,7,8-tetra-
hydro-7-benzyl-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-on (Fp.: 181°C, Hydro-
chlorid).

45 Beispiel 3:

50 3-[3-[4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperaziny1]propyl]-5,6,7,8-tetra-
hydro-6-benzyl-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (Fp.: 198°C, Hydro-
chlorid).

Beispiel 4:

5

3-[3-(4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl)propyl]-5,6,7,8-tetrahydro-6-benzyl-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-on (Fp.: 190°C, Hydrochlorid).

10

Beispiel 5:

3-[3-[4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl]2-hydroxypropyl]-5,6,7,8-tetrahydro-6-benzyl-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-(3H)-on.

15

Beispiel 6:

3-[2-[4-(Naphth-1-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-(3H)-on-6-carbonsäure-t-butylester (Fp.: 170°C, Hydrochlorid).

20

Beispiel 7:

25

3-[2-[4-(Isochinolin-4-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-6-benzyl-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-(3H)-on (Fp.: 268°C, Hydrochlorid).

Beispiel 8:

25

30

3-[2-[4-(Naphth-1-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-(3H)-on (Fp.: 272°C, Hydrochlorid).

Beispiel 9:

30

35

3-[2-[4-(Chinazolin-4-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-6-benzyl-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-(3H)-on (Fp.: 258°C, Hydrochlorid).

35 Beispiel 10:

40

3-[2-(4-(Naphth-1-yl)-1-piperazinyl)ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-6-benzyl-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-(3H)-on (Fp.: 227°C, Hydrochlorid).

40

45

Beispiel 11:

3-[2-[4-(Naphth-1-yl)-tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl]eth-1-yl]-5,6,7,8-tetrahydro-6-benzyl-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-(3H)-on (Fp.: 216°C, Hydrochlorid).

50

5

Synthese der Ausgangsmaterialien

a) N-Boc-4-(Trifluormethansulfonyloxy)-tetrahydro-1,2,3,6-pyridin

5

Eine Lösung von 13,2 g (0,13 mol) Diisopropylamin in 200 ml THF wurde bei -78°C mit 100 ml nBuLi (1.6M in Hexan) deprotoniert und nach 30 Minuten bei dieser Temperatur 20,0 g (0,1 mol) des in 50 ml THF gelösten N-Boc-piperidon-4 zuge-tropft. Nach weiteren drei Stunden bei -78°C gab man eine Lösung von 39,3 g (0,11 mol) N,N,-Bistrifluormethansulfonyl-anilin in 50 ml THF zu und ließ über Nacht auf Raumtemperatur kommen. Zur Aufarbeitung versetzte man mit Wasser, extra-hierte mit Ether, wusch die organischen Phasen mit NaHCO₃-Lösung und Wasser, trocknete über Natriumsulfat und engte das Lösungsmittel ein. Das Rohprodukt wurde mittels Flashchromatographie (Kieselgel, Laufmittel Heptan/Essigester = 3/1) gereinigt.

20 Ausbeute: 20,2 g (60 % d. Th.)

25

1H-NMR: (270 MHz, CDCl₃) δ= 1.4 (s, 9H); 2.4 (m, 2H); 3.6 (t, 2H); 4.1 (m, 2H); 5.8 (m, 1H) ppm

30 b) N-Boc-4-Naphth-1-yl-tetrahydro-1,2,3,6-pyridin

30

14,7g (44.4 mmol) der vorstehend beschriebenen Verbindung gelöst in 115 ml Dimethoxyethan wurden nacheinander 22 ml 2M Natriumcarbonat-Lösung, 7,63 g(44.4 mmol) Naphthyl-1-boron-säure, 4,13 g (97,6 mmol) Lithiumchlorid, 0,85 g (4,44 mmol) Kupfer(I)jodid und 2,1 g (1,77 mmol) Tetrakis(triphenylpalla-dium zugesetzt und 4h zum Sieden erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde unter Zusatz von wässriger Ammoniak-Lösung mit Wasser und Essigsäureethylester extraktiv aufgearbeitet, über Natri-umsulfat getrocknet und den nach Evaporation des Lösungs-mittels erhaltene Rückstand mittels Flashchromatographie (Kieselgel, Laufmittel Heptan/Essigester = 4/1) aufgereinigt.

40 Ausbeute: 8,2 g (57 % d. Th.)

45

40 1H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ= 1.4 (s, 9H); 2.5 (m, 2H); 3.7(t, 2H); 4.1 (m, 2H); 5.8 (m, 1H); 7.2-7.5(m, 3H); 7.3-8.0 (m, 3H) ppm.

50 45

55

10

c) 4-Naphth-1-yl-tetrahydro-1,2,3,6-pyridin

5

7,84 g (25,3 mmol) N-Boc-4-Naphth-1-yl-tetrahydro-1,2,3,6-pyridin wurden über Nacht mit 200 ml etherischer Salzsäure bei Raumtemperatur gerührt, das ausgefallene Produkt abfiltriert und getrocknet.

10

Ausbeute: 5,5 g (88 % d. Th.).

10 d) Darstellung der Endverbindung

15

0,51 g (2 mmol) 4-Naphth-1-yl-tetrahydro-1,2,3,6-pyridin gelöst in 30 ml trockenem DMP wurden mit 0,61 g (2 mmol) 3-(2-Chlor-eth-1-yl)-3,5,7,8-tetrahydro-4-oxo-6-benzyl-pyrido[4,3-d]pyrimidin und mit 2 ml (17 mmol) Triethylamin versetzt und 5 h bei 120°C gerührt. Die mit Ether verdünnte organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Man reinigte das erhaltene Rohprodukt chromatographisch und erhielt durch Fällung des Salzes mit etherischer Salzsäurelösung einen weißen Feststoff.

25

Ausbeute: 0,2 g (20 % d. Th.)

25 Fp.: 237°C.

30

Beispiel 12

3-[2-(4-(Naphth-1-yl)-piperidin-1-yl)eth-1-yl]-5,6,7,8-tetrahydro-6-benzyl-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-(3H)-on

35

4-Naphth-1-yl-piperidin

3,7 g (15,3 mmol) 4-Naphth-1-yl-tetrahydro-1,2,3,6-pyridin gelöst in Methanol wurden unter Zugabe von 0,8 g Palladium auf Kohlenstoff mit Wasserstoff bei Raumtemperatur über 48h hydriert. Man filtrierte vom Katalysator ab, engte das Lösungsmittel ein.

Ausbeute: 1,8 g (56 % d. Th.)

40

1H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ = 1.6-1.8 (m, 2H); 2.0 (m, 2H); 2.9 (dt, 2H); 3.3 (d, 2H); 3.5 (tt, 1H); 7.4-7.6 (m, 4H); 7.7 (d, 1H); 7.9 (d, 1H); 8.1 (d, 1H) ppm.

45

50

55

11

5 Darstellung der Endverbindung

0,42 g (2 mmol) 4-Naphth-1-yl-piperidin geöst in 30 ml trockenem
10 DMF wurden mit 0,61 g (2 mmol) 3-(2-Chlor-eth-1-yl)-3,5,7,8-
15 tetrahydro-4-oxo-6-benzyl-pyrido[4,3-d]pyrimidin und mit 2 ml
Ether verdünnte organische Phase wurde mit Wasser gewaschen,
über Natriumulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum ent-
fernt. Man reinigte das erhaltene Rohprodukt chromatographisch
10 und erhielt durch Fällung des Salzes mit etherischer Salzsäure-
15 lösung einen weißen Feststoff.

Ausbeute: 0,24 g (27 % d. Th.)

20 1H-NMR (270 MHz, CDCl₃)δ = 8.3 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.8 (d, 1H),
7.7 (t, 1H), 7.5 - 7.2 (m, 9H), 4.5 (s, 2H), 4.0 (s, 2H),
3.7 - 2.3 (m, 15H), 2.1 (d, 2H) ppm.

25 In der folgenden Tabelle sind weitere bevorzugte erfindungsgemäße
20 Verbindungen der Formel I aufgeführt.

25

30

35

40

45

50

55

5

10

20

25

30

35

40

45

50

55

12

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	mp. Hydro- chlorid
13.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	235°C
14.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ -C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	236°C
15.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	245°C
16.	NR ¹	CH ₂	BOC	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Chinazolin	270°C
17.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Chinazolin	260°C
18.	NR ¹	CH ₂	BOC	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Isochinolin	286°C
19.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Isochinolin	290°C
20.	NR ¹	CH ₂	Ph-CH ₂	C ₄		4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	265°C
21.	NR ¹	CH ₂	Ph-CH ₂	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Indan	281°C
22.	NR ¹	CH ₂	Ph-CH ₂	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Cl-Ph	225°C
23.	NR ¹	CH ₂	Ph-CH ₂	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	250°C
24.	NR ¹	CH ₂	Ph-CH ₂	C ₂		4-Piperazin-1-yl	6-CF ₃ -2-Pyrimidin (freie Base)	145°C
25.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-CF ₃ -Ph	217°C
26.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	6-CH ₃ -2-Pyridin	132°C
27.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-CF ₃ -2-Pyridin	130°C
28.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-CF ₃ -Ph	158°C
29.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-CF ₃ -Ph	196°C

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

13

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
30.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-y1	5-Tetralin	235°C
31.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-y1	4-CF ₃ -2-Pyridin	253°C
32.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-y1	3-CF ₃ -Ph	168°C
33.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-y1	Ph	
34.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-y1	2-OH-Ph	
35.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-y1	2-Ome-Ph	
36.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-y1	2-Me-Ph	
37.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-y1	2-CN-Ph	
38.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-y1	2-Cl-Ph	
39.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂	Me	4-Piperazin-1-y1	3-NR ² -Ph	
40.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂	Me	4-Piperazin-1-y1	3-CO ₂ R ² -Ph	
41.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-y1	3-NO ₂ -Ph	
42.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-y1	3-F-Ph	
43.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-y1	4-IC ₁ -Ph	
44.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-y1	4-I-Ph	
45.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-y1	4-Bz-Ph	
46.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-y1	4-O(n-C ₄)-Ph	
47.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-y1	4-t-Bu-Ph	
48.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂	H	4-Piperazin-1-y1	4-CO ₂ R ² -Ph	
49.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂	n-C ₃	4-Piperazin-1-y1	4-NR ² -Ph	

5

10

20

25

30

35

40

45

50

55

14

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
50.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-Me, 4-Me-Ph	
51.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Cl, 4-NO ₂ -Ph	
52.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-tBu, 5-CF ₃ -Ph	
53.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe, 5-Ph-Ph	
54.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe, 4-CI, 5-Me-Ph	
55.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	5-Tetralin	
56.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Indan	
57.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-1-Naphthalin	
58.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Me-1-Naphthalin	
59.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	8-OMe-1-Naphthalin	
60.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-Indol	
61.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Chinazolin	
62.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Chinoxalin	
63.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Phthalazin	
64.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Chinolin	
65.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Isochinolin	
66.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
67.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-tBu, 4-CF ₃ -6-Pyrimi- din	
68.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Pyridin	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

15

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	RP. Hydro- chlorid
69.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-y1	2-Ph-4-Chinazolin	
70.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-y1	5-Chroman	
71.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-y1	3-Isoxozol	
72.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-y1	7-OMe-T-Naphthalin	
73.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-y1	1-Tetralin	
74.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-y1	2-Et-Naphthalin	
75.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperazin-1-y1	2-Chinolin	
76.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-y1	Ph	
77.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-y1	2-OH-Ph	
78.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-y1	2-Me-Ph	
79.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-y1	2-CN-Ph	
80.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂	Me	4-Piperazin-1-y1	3-NR ² -Ph	
81.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂	Me	4-Piperazin-1-y1	3-CO ₂ R ² -Ph	
82.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-y1	3-CF ₃ -Ph	
83.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-y1	3-NO ₂ -Ph	
84.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-y1	3-F-Ph	
85.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-y1	4-iC ₃ -Ph	
86.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-y1	4-I-Ph	
87.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-y1	4-Br-Ph	
88.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-y1	4-O(n-C ₄)-Ph	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

16

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
89.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-tBu-Ph	
90.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂	H	4-Piperazin-1-yl	4-CO ₂ R ² -Ph	
91.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂	n-C ₃	4-Piperazin-1-yl	4-NR ² -Ph	
92.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-Me, 4-Me-Ph	
93.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Cl, 4-NO ₂ -Ph	
94.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-tBu, 5-CF ₃ -Ph	
95.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe, 5-Ph-Ph	
96.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe, 4-C ₁ , 5-MePh	
97.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Indan	
98.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Oke-1-Naphthalin	
99.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Me-1-Naphthalin	
100.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	8-OMe-1-Naphthalin	
101.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-Indol	
102.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Chinazolin	
103.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Chinoxalin	
104.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Phthalazin	
105.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Chinolin	
106.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Isochinolin	
107.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	7-Benzofuran	

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

55

17

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
108.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-y ₁	2-tBu, 4-CF ₃ -6-Pyrimidi-n	
109.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-y ₁	2-Pyridin	
110.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-y ₁	2-Ph-4-Chinazolin	
111.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-y ₁	5-Chroman	
112.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-y ₁	3-Isoxazol	
113.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-y ₁	7-OMe-1-Naphthalin	
114.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-y ₁	1-Tetralin	
115.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-y ₁	2-Et-Naphthalin	
116.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-y ₁	2-Chinolin	
117.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-y ₁	Ph	
118.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-y ₁	2-OH-Ph	
119.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-y ₁	2-OMe-Ph	
120.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-y ₁	2-Me-Ph	
121.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-y ₁	2-CN-Ph	
122.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-y ₁	2-C1-Ph	
123.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂	Me	4-Piperazin-1-y ₁	3-NR ² -Ph	
124.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂	Me	4-Piperazin-1-y ₁	3-CO ₂ R ² -Ph	
125.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-y ₁	3-NO ₂ -Ph	
126.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-y ₁	3-F-Ph	

5

10

20

25

30

35

40

45

50

55

18

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
127.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-y1	4-1C ₃ -Ph	
128.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-y1	4-I-Ph	
129.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-y1	4-Br-Ph	
130.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-y1	4-O-(n-C ₄)-Ph	
131.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-y1	4-tBu-Ph	
132.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂	H	4-Piperazin-1-y1	4-CO ₂ R ² -	
133.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂	n-C ₃	4-Piperazin-1-y1	4-NR ₂ -Ph	
134.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-y1	3-Me, 4-Me-Ph	
135.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-y1	2-CI, 4-NO ₂ -Ph	
136.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-y1	3-tBn, 5-CP ₃ -Ph	
137.	NR ²	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-y1	2-OMe, 5-Ph-Ph	
138.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-y1	2-OMe, 4-Cl, 5-MePh	
139.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-y1	5-Tetralin	
140.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-y1	4-Indan	
141.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-y1	2-OMe-1-Naphthalin	
142.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-y1	2-Me-1-Naphthalin	
143.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-y1	8-OMe-1-Naphthalin	
144.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-y1	3-Indol	
145.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-y1	2-Chinazolin	
146.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-y1	4-Chinazolin	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
147.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Chinoxalin	
148.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Phthalazin	
149.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₁		4-Piperazin-1-yl	4-Chinolin	
150.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Isochinolin	
151.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Isochinolin	
152.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	7-Benzofuran	
153.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
154.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-tBu-4-CF ₃ -6-Pyri- midin	
155.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Pyridin	
156.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Ph-4-Chinazolin	
157.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	5-Chroman	
158.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-Isoxazol	
159.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	7-OMe-1-Naphthalin	
160.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Tetralin	
161.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Et-Naphthalin	
162.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Chinolin	
163.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Piperazin-1-yl	Ph	
164.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
165.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Me-Ph	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
166.	NR ¹	CH ₂	BOC	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Cl-Ph	
167.	NR ¹	CH ₂	BOC	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-CN-Ph	
168.	NR ¹	CH ₂	BOC	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-F-Ph	
169.	NR ¹	CH ₂	BOC	C ₂		4-Piperazin-1-yl	5-Tetralin	
170.	NR ¹	CH ₂	BOC	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Indan	
171.	NR ¹	CH ₂	BOC	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Me-Naphthalin	
172.	NR ¹	CH ₂	BOC	C ₂		4-Piperazin-1-yl	8-OMe-Naphthalin	
173.	NR ¹	CH ₂	BOC	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Chinazolin	
174.	NR ¹	CH ₂	BOC	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Phthalazin	
175.	NR ¹	CH ₂	BOC	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Chinolin	
176.	NR ¹	CH ₂	BOC	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
177.	NR ¹	CH ₂	BOC	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-tBu, 4-CF ₃ -6-Pyridin	
178.	NR ¹	CH ₂	BOC	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Pyridin	
179.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	Ph	
180.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
181.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Me-Ph	
182.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Cl-Ph	
183.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-CN-Ph	
184.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-tBu, 5-CF ₃ -Ph	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

21

NR.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	PP. Hydro- chlorid
185.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-y1	5-Tetralin	
186.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-y1	4-Indan	
187.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-y1	2-OMe-4-Naphthalin	
188.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-y1	2-Me-1-Naphthalin	
189.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-y1	8-OMe-1-Naphthalin	
190.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-y1	4-Chinazolin	
191.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-y1	4-Chinolin	
192.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-y1	4-Isochinolin	
193.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-y1	2-Pyrimidin	
194.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-y1	2-tBu, 4-CF ₃ -6-Pyrimidin	
195.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-y1	2-Pyridin	
196.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-y1	Ph	
197.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-y1	2-OMe-Ph	
198.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-y1	2-Ne-Ph	
199.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-y1	2-Cl-Ph	
200.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-y1	3-CN-Ph	
201.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-y1	4-F-Ph	
202.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-y1	3-tBu, 5-CF ₃ -Ph	
203.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-y1	5-Tetralin	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

22

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ax	Fp. Hydro- chlorid
204.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-y1	4-Indan	
205.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-y1	2-OMe-1-Naphthalin	
206.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-y1	2-Me-1-Naphthalin	
207.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-y1	8-OMe-1-Naphthalin	
208.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-y1	4-Chinazolin	
209.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-y1	2-Chinazolin	
210.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-y1	1-Phthalazin	
211.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-y1	4-Chinolin	
212.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-y1	4-Isochinolin	
213.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-y1	2-Pyrimidin	
214.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-y1	2-tBu, 4-CF ₃ -Pyrimidin	
215.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperazin-1-y1	2-Pyridin	
216.	NR ¹	CH ₂	i-C ₃	C ₂		4-Piperazin-1-y1	1-Naphthalin	
217.	NR ¹	CH ₂	C ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-y1	1-Naphthalin	
218.	NR ¹	CH ₂	C ₂ -(2-OMe)-	C ₂		4-Piperazin-1-y1	1-Naphthalin	
219.	NR ¹	CH ₂	C ₃ -(4-Cl)Ph	C ₂		4-Piperazin-1-y1	1-Naphthalin	
220.	NR ¹	CH ₂	C ₂ -(2-CF ₃)-	C ₂		4-Piperazin-1-y1	1-Naphthalin	
221.	NR ¹	CH ₂	H	C ₃		4-Piperazin-1-y1	5-Tetralin	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

23

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
222.	NR ¹	CH ₂	H	C ₃		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
223.	NR ¹	CH ₂	H	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-Ome-Ph	
224.	NR ¹	CH ₂	H	C ₁		4-Piperazin-1-yl	4-Isochinolin	
225.	NR ¹	CH ₂	H	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
226.	NR ¹	CH ₂	H	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-Ome-Naphthalin	
227.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₃		4-Piperazin-1-yl	5-Tetralin	
228.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₃		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
229.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₃		4-Piperazin-1-yl	4-Isochinolin	
230.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-Ome-Naphthalin	
231.	NR ¹	CH ₃	Me	C ₃		4-Piperazin-1-yl	5-Tetralin	
232.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₃		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
233.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₁		4-Piperazin-1-yl	2-Ome-Ph	
234.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₃		4-Piperazin-1-yl	4-Isochinolin	
235.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
236.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-Ome-Naphthalin	
237.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₃		4-Piperazin-1-yl	5-Tetralin	
238.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₃		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
239.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₁		4-Piperazin-1-yl	2-Ome-Ph	
240.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₃		4-Piperazin-1-yl	4-Isochinolin	
241.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

24

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
242.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Naphthalin	
243.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ -C=O	C ₃		4-Piperazin-1-yl	5-Tetralin	
244.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ -C=O	C ₃		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
245.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ -C=O	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
246.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ -C=O	C ₃		4-Piperazin-1-yl	4-Isochinolin	
247.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ -C=O	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
248.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Naphthalin	
249.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₃		4-Piperazin-1-yl	5-Tetralin	
250.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₃		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
251.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
252.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₃		4-Piperazin-1-yl	4-Isochinolin	
253.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
254.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Naphthalin	
255.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperidin-1-yl	5-Tetralin	
256.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperidin-1-yl	1-Naphthalin	
257.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-OMe-Ph	
258.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperidin-1-yl	4-Isochinolin	
259.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-Pyrimidin	
260.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-OMe-Naphthalin	
261.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperidin-1-yl	5-Tetralin	

5

10

20

25

30

35

40

45

50

55

25

NR.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
262.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperidin-1-yl	1-Naphthalin	
263.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-Ome-Ph	
264.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperidin-1-yl	4-Isochinolin	
265.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-Pyrimidin	
266.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-Ome-Naphthalin	
267.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperidin-1-yl	S-Tetralin	
268.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-Ome-Ph	
269.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperidin-1-yl	4-Isochinolin	
270.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₁		4-Piperidin-1-yl	2-Pyrimidin	
271.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-Ome-Naphthalin	
272.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperidin-1-yl	5-Tetralin	
273.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperidin-1-yl	1-Naphthalin	
274.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-Ome-Ph	
275.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperidin-1-yl	4-Isochinolin	
276.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-Pyrimidin	
277.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-Ome-Naphthalin	
278.	NR ¹	CH ₂	BOC	C ₂		4-Piperidin-1-yl	S-Tetralin	
279.	NR ¹	CH ₂	BOC	C ₂		4-Piperidin-1-yl	1-Naphthalin	
280.	NR ¹	CH ₂	BOC	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-Ome-Ph	
281.	NR ¹	CH ₂	BOC	C ₂		4-Piperidin-1-yl	4-Isochinolin	

5

10

20

25

30

35

40

45

50

55

26

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
282.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-Pyrimidin	
283.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-Ome-Naphthalin	
284.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperidin-1-yl	5-Tetralin	
285.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperidin-1-yl	1-Naphthalin	
286.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-Ome-Ph	
287.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperidin-1-yl	4-Isochinolin	
288.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-Pyrimidin	
289.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-Ome-Naphthalin	
290.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	5-Tetralin	
291.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Naphthalin	
292.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Ome-Ph	
293.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Isochinolin	
294.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Pyrimidin	
295.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Ome-Naphthalin	
296.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	5-Tetralin	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
297.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Naphthalin	
298.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Ome-Ph	
299.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Isochinolin	
300.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Pyrimidin	
301.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Ome-Naphthalin	
302.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	Tetralin	
303.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Ome-Ph	
304.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Isochinolin	
305.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Pyrimidin	
306.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Ome-Naphthalin	
307.	NR ¹	CH ₂	BOC	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	Tetralin	
308.	NR ¹	CH ₂	BOC	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Naphthalin	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
309.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Me-Ph	
310.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Isochinolin	
311.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Pyrimidin	
312.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Me-Naphthalin	
313.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	Tetralin	
314.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Naphthalin	
315.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Me-Ph	
316.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Isochinolin	
317.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Pyrimidin	
318.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ C=O	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Me-Naphthalin	
319.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	Tetralin	
320.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Naphthalin	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

29

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
321.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-OMe-Ph	
322.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Isochinolin	
323.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Pyridin	
324.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-OMe-Naphthalin	
325.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl	1-Naphthalin	
326.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
327.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl	2-OMe-1-Naphthalin	
328.	NR ¹	CH ₂	H	C ₃		4-Homopiperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
329.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl	1-Naphthalin	
330.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
331.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl	1-Naphthalin	
332.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₃		4-Homopiperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
333.	NR ¹	CH ₂	BOC	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl	1-Naphthalin	
334.	NR ¹	CH ₂	BOC	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
335.	NR ¹	CH ₂	BOC	C ₃		4-Homopiperazin-1-yl	2-OMe-1-Naphthalin	
336.	NR ¹	CH ₃	CH ₃ -C=O	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl	1-Naphthalin	
337.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ -C=O	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl	2-OMe-Ph	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

30

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	λ _r	Fp. Hydro- chlorid
338.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl	1-Naphthalin	
339.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl	1-OMe-Ph	
340.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
341.	NR ¹	CH ₂	H	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
342.	NR ¹	CH ₂	H	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
343.	NR ¹	CH ₂	H	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂		4-Piperidin-1-yl	1-Naphthalin	
344.	NR ¹	CH ₂	Me	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
345.	NR ¹	CH ₂	Me	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
346.	NR ¹	CH ₂	Me	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂		4-Homopiperazin-1-yl	1-Naphthalin	
347.	NR ¹	CH ₂	Ph	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
348.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
349.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Naphthalin	
350.	NR ¹	CH ₂	Boc	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
351.	NR ¹	CH ₂	Boc	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
352.	NR ²	CH ₂	Boc	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
353.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ -C=O	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
354.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ -C=O	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
355.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
356.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	CH ₂ -C(CH ₂)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

31

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
357.	NR ¹	CH ₂	H.	CH ₂ -C(OH)-CH ₂	4-Piperazin-1-y1	2-OMe-Ph		
358.	NR ¹	CH ₂	H	CH ₂ -C(OH)-CH ₂	4-Piperazin-1-y1	1-Naphthalin		
359.	NR ²	CH ₂	H	CH ₂ -C(OH)-CH ₂	4-Piperidin-1-y1	1-Naphthalin		
360.	NR ¹	CH ₂	Me	CH ₂ -C(OH)-CH ₂	4-Piperazin-1-y1	2-OMe-Ph		
361.	NR ¹	CH ₂	H	CH ₂ -C(OH)-CH ₂	4-Piperazin-1-y1	1-Naphthalin		
362.	NR ¹	CH ₂	H	CH ₂ -C(OH)-CH ₂	4-Homopiperazin-1-y1	1-Naphthalin		
363.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	CH ₂ -C(OH)-CH ₂	4-Piperazin-1-y1	1-Naphthalin		
364.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	CH ₂ -C(OH)-CH ₂	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-y1	1-Naphthalin		
365.	NR ¹	CH ₂	BOC	CH ₂ -C(OH)-CH ₂	4-Piperazin-1-y1	2-OMe-Ph		
366.	NR ¹	CH ₂	BOC	CH ₂ -C(OH)-CH ₂	4-Piperazin-1-y1	1-Naphthalin		
367.	NR ¹	CH ₂	BOC	CH ₂ -C(OH)-CH ₂	4-Piperazin-1-y1	2-Pyrimidin		
368.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ -C=O	CH ₂ -C(OH)-CH ₂	4-Piperazin-1-y1	2-OMe-Ph		
369.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ -C=O	CH ₂ -C(OH)-CH ₂	4-Piperazin-1-y1	1-Naphthalin		
370.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	CH ₂ -C(OH)-CH ₂	4-Piperazin-1-y1	2-OMe-Ph		
371.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	CH ₂ -C(OH)-CH ₂	4-Piperazin-1-y1	1-Naphthalin		
372.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂ -N(Me)-C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-OMe-Ph		
373.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂ -N(Me)-C ₂	4-Piperazin-1-y1	1-Naphthalin		
374.	NR ¹	CH ₂	H	C ₂ -N(Me)-C ₂	4-Piperidin-1-y1	1-Naphthalin		
375.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂ -N(Me)-C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-OMe-Ph		

5

10

20

25

30

35

40

45

50

55

32

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
376.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂ -N(Me)-C ₂	4-Piperazin-1-yl		1-Naphthalin	
377.	NR ¹	CH ₂	Me	C ₂ -N(Me)-C ₂	4-Homopiperazin-1-yl		1-Naphthalin	
378.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂ -N(Me)-C ₂	4-Piperazin-1-yl		2-OMe-Ph	
379.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂ -N(Me)-C ₂	4-Piperazin-1-yl		1-Naphthalin	
380.	NR ¹	CH ₂	CH ₂ -Ph	C ₂ -N(Me)-C ₂	1, 2, 3, 6-pyridin-1-yl		1-Naphthalin	
381.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂ -N(Me)-C ₂	4-Piperazin-1-yl		2-OMe-Ph	
382.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂ -N(Me)-C ₂	4-Piperazin-1-yl		1-Naphthalin	
383.	NR ¹	CH ₂	Boc	C ₂ -N(Me)-C ₂	4-Piperazin-1-yl		2-Pyrimidin	
384.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ -C=O	C ₂ -N(Me)-C ₂	4-Piperazin-1-yl		2-OMe-Ph	
385.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ -C=O	C ₂ -N(Me)-C ₂	4-Piperazin-1-yl		1-Naphthalin	
386.	NR ¹	Cl ₂	Ph-C=O	C ₂ -N(Me)-C ₂	4-Piperazin-1-yl		2-OMe-Ph	
387.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	C ₂ -N(Me)-C ₂	4-Piperazin-1-yl		1-Naphthalin	
388.	NR ¹	CH ₂	H	CH ₂ -CH(CH ₃)- CH ₂	4-Piperazin-1-yl		2-OMe-Ph	
389.	NR ¹	CH ₂	H	CH ₂ -CH(CH ₃)- CH ₂	4-Piperazin-1-yl		1-Naphthalin	
390.	NR ¹	CH ₂	H	CH ₂ -CH(CH ₃)- CH ₂	4-Piperidin-1-yl		1-Naphthalin	
391.	NR ¹	CH ₂	Me	CH ₂ -CH(CH ₃)- CH ₂	4-Piperazin-1-yl		2-OMe-Ph	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
392.	NR ¹	CH ₂	Me	CH ₂ -CH(CH ₃)-		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
393.	NR ¹	CH ₂	Me	CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₂	4-Homopiperazin-1-yl	1-Naphthalin	
394.	NR ¹	CH ₂	Ph	CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Ome-Ph	
395.	NR ¹	CH ₂	Ph	CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
396.	NR ¹	CH ₂	Ph	CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₂	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Naphthalin	
397.	NR ¹	CH ₂	Boc	CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Ome-Ph	
398.	NR ¹	CH ₂	Boc	CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
399.	NR ¹	CH ₂	Boc	CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
400.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ -C=O	CH ₂ -CH(CH ₃)-		4-Piperazin-1-yl	2-Ome-Ph	
401.	NR ¹	CH ₂	CH ₃ -C=O	CH ₂ -CH(CH ₃)-		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
402.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	CH ₂ -CH(CH ₃)-		4-Piperazin-1-yl	2-Ome-Ph	
403.	NR ¹	CH ₂	Ph-C=O	CH ₂ -CH(CH ₃)-		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	

5

10

20

25

30

35

40

45

50

55

34

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
404.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	Ph	
405.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Me-Ph	
406.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-CN-Ph	
407.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-C1-Ph	
408.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-CF ₃ -Ph	
409.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-iC ₃ -Ph	
410.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-Me, 4-Me-Ph	
411.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	5-Tetralin	
412.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Indan	
413.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
414.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-1-Naphthalin	
415.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Me-1-Naphthalin	
416.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	8-OMe-1-Naphthalin	
417.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Chinazolin	
418.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Phthalazin	
419.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Chinolin	
420.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	4-Isochinolin	
421.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
422.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Pyridin	
423.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	

5

10

20

25

30

35

40

45

50

55

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
424.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-F-Ph	
425.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	3-tBu-Ph	
426.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	5-Tetralin	
427.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
428.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-1-Naphthalin	
429.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Me-1-Naphthalin	
430.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Isochinolin	
431.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Ph-4-Chinazolin	
432.	CH ₂	NR ¹	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	
433.	CH ₂	NR ¹	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
434.	CH ₂	NR ¹	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Me-1-Naphthalin	
435.	CH ₂	NR ¹	Me	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
436.	CH ₂	NR ¹	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OME-Ph	
437.	CH ₂	NR ¹	CH ₃ C=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
438.	CH ₂	NR ¹	PhC=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OME-Ph	
439.	CH ₂	NR ¹	PhC=O	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
440.	CH ₂	NR ¹	Boc	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OME-Ph	
441.	CH ₂	NR ¹	Boc	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
442.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
443.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂		4-Piperazin-1-yl	2-OME-Ph	

5

10

20

25

30

35

40

45

50

55

36

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
444.	CH ₂	NR ¹	H	C ₃		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
445.	CH ₂	NR ¹	Me	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-Ome-Ph	
446.	CH ₂	NR ¹	Me	C ₃		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
447.	CH ₂	NR ¹	BOC	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-Ome-Ph	
448.	CH ₂	NR ¹	BOC	C ₃		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
449.	CH ₂	NR ¹	CH ₃ C=O	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-Ome-Ph	
450.	CH ₂	NR ¹	CH ₃ C=O	C ₃		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
451.	CH ₂	NR ¹	PhC=O	C ₃		4-Piperazin-1-yl	2-Ome-Ph	
452.	CH ₂	NR ¹	PhC=O	C ₃		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
453.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂ -N(Me)-C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
454.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂ -N(Me)-C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
455.	CH ₂	NR ¹	Me	C ₂ -N(Me)-C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
456.	CH ₂	NR ¹	BOC	C ₂ -N(Me)-C ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
457.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	CH ₂ -C(CH ₂) ₂ -CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
458.	CH ₂	NR ¹	H	CH ₂ -C(CH ₂) ₂ -CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
459.	CH ₂	NR ¹	Me	CH ₂ -C(CH ₂) ₂ -CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
460.	CH ₂	NR ¹	BOC	CH ₂ -C(CH ₂) ₂ -CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
461.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	CH ₂ -CH(OH)-CH ₂		4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

37

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
462.	CH ₂	NR ¹	H	CH ₂ -CH(OH)- CH ₂		4-Piperazin-1-y1	1-Naphthalin	
463.	CH ₂	NR ¹	Me	CH ₂ -CH(OH)- CH ₂		4-Piperazin-1-y1	1-Naphthalin	
464.	CH ₂	NR ¹	Boc	CH ₂ -CH(OH)- CH ₂		4-Piperazin-1-y1	1-Naphthalin	
465.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	CH ₂ -CH(CH ₃)CH ₂		4-Piperazin-1-y1	1-Naphthalin	
466.	CH ₂	NR ¹	H	CH ₂ -CH(CH ₃)CH ₂		4-Piperazin-1-y1	1-Naphthalin	
467.	CH ₂	NR ¹	Me	CH ₂ -CH(CH ₃)CH ₂		4-Piperazin-1-y1	1-Naphthalin	
468.	CH ₂	NR ¹	Boc	CH ₂ -CH(CH ₃)CH ₂		4-Piperazin-1-y1	1-Naphthalin	
469.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperidin-1-y1	5-Tetralin	
470.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperidin-1-y1	1-Naphthalin	
471.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperidin-1-y1	2-OMe-Ph	
472.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperidin-1-y1	4-Isochinolin	
473.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperidin-1-y1	2-Pyrimidin	
474.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Piperidin-1-y1	2-O-Me-Naphthalin	
475.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂		4-Piperidin-1-y1	5-Tetralin	
476.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂		4-Piperidin-1-y1	1-Naphthalin	
477.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂		4-Piperidin-1-y1	2-OME-Ph	
478.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂		4-Piperidin-1-y1	4-Isochinolin	
479.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂		4-Piperidin-1-y1	2-Pyrimidin	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

36

Nr.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
480.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-Ome-Naphthalin	
481.	CH ₂	NR ¹	Me	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-Ome-Ph	
482.	CH ₂	NR ¹	Me	C ₂		4-Piperidin-1-yl	1-Naphthalin	
483.	CH ₂	NR ¹	Me	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-Pyrimidin	
484.	CH ₂	NR ¹	CH ₃ -C=O	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-Ome-Ph	
485.	CH ₂	NR ¹	CH ₃ -C=O	C ₂		4-Piperidin-1-yl	1-Naphthalin	
486.	CH ₂	NR ¹	Ph-C=O	C ₂		4-Piperidin-1-yl	2-Ome-P;	
487.	CH ₂	NR ¹	Ph-C=O	C ₂		4-Piperidin-1-yl	1-Naphthalin	
488.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	5-Tetralin	
489.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Naphthalin	
490.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Ome-Ph	
491.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Isochinolin	
492.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Pyrimidin	
493.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Ome-Naphthalin	
494.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Naphthalin	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

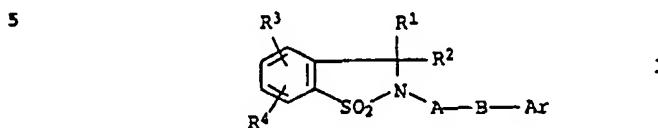
39

NR.	X	Y	R ¹	A	R ²	B	Ar	Fp. Hydro- chlorid
495.	CH ₂	NR ¹	Me	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Naphthalin	
496.	CH ₂	NR ¹	Boc	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Naphthalin	
497.	CH ₂	NR ¹	CH ₃ -C=O	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Naphthalin	
498.	CH ₂	NR ¹	Ph-C=O	C ₂		4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Naphthalin	
499.	CH ₂	NR ¹	CH ₂ -Ph	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl	1-Naphthalin	
500.	CH ₂	NR ¹	H	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl	1-Naphthalin	
501.	CH ₂	NR ¹	Me	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl	1-Naphthalin	
502.	CH ₂	NR ¹	Boc	C ₂		4-Homopiperazin-1-yl	1-Naphthalin	

5

In DE 19746612.5 werden 2-substituierte 1,2-Benzisothiazol-Derivate der Formel I beschrieben,

10



15

10 worin

R¹, R² unabhängig voneinander für (C₁₋₆) Alkyl stehen,

20

15 R³, R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁₋₆) Alkyl verzweigt oder unverzweigt, OH, O-(C₁₋₆)-Alkyl verzweigt oder unverzweigt, F, Cl, Br, I, Trifluormethyl, NR⁵R⁶, CO₂R⁷, Nitro, Cyano, Pyrrol, für einen Phenylalkyl C_{1-C₄} Rest, der seinerseits am Aromaten durch F, Cl, Br, I, C_{1-C₄} Alkyl, C_{1-C₄} Alkoxy, Trifluoromethyl, Hydroxy, Amino, Cyano oder Nitro substituiert sein kann,

25

20 R⁵, R⁶ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁₋₆) Alkyl verzweigt oder unverzweigt, COPh, CO₂tBu, CO-(C₁₋₄)-Alkyl oder zusammen für einen 5- oder 6-gliedrigen Ring, der gegebenenfalls 25 ein zweites N enthält (z. B. Piperazin) stehen,

30

30 R⁷ für Wasserstoff und (C₁₋₆) Alkyl verzweigt oder unverzweigt steht,

35

35 A für verzweigtes oder unverzweigtes (C₁₋₁₀)-Alkylen oder geradkettiges oder verzweigtes (C₂₋₁₀)-Alkylen steht, das wenigstens eine Gruppe Z umfasst, die ausgewählt ist unter O, S, NR⁷, Cyclopropyl, CHOH, einer Doppel- oder einer Dreifachbindung,

40

40 B für 4-Piperidin, 4-Tetrahydro-1,2,3,6 pyridin, 4-Piperazin und die entsprechenden um eine Methylengruppe vergrößerten Ringverbindungen steht, wobei die Verknüpfung zu A über ein N-Atom von B erfolgt und

45

45 Ar für Phenyl, das gegebenenfalls durch (C₁₋₆) Alkyl verzweigt oder unverzweigt, O-(C₁₋₆)-Alkyl verzweigt oder unverzweigt, OH, F, Cl, Br, I, Trifluormethyl, NR⁵R⁶, CO₂R⁷, Cyano oder Phenyl substituiert ist, Tetralin, Indan, höherkondensierte Aromaten wie Naphthalin, das gegebenenfalls durch (C₁₋₄) Alkyl oder O(C₁₋₄)

50

45 Alkyl substituiert ist, Anthracen oder 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen mit 1 bis 2 Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter O und N, die noch mit weiteren

55

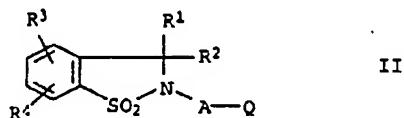
5

aromatischen Resten anelliert sein können, beispielsweise Chinolin, Isochinolin, Phthalazin, Indol und Chinazolin, das seinerseits wieder mit Phenyl substituiert sein kann.

10

5 steht sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

15



20

in der R¹ bis R⁴ und A die oben angegebene Bedeutung haben und Q für eine abspaltbare Gruppe (z. B. Cl, Br, I, Alkansulfonyloxy oder Arylsulfonyloxy) steht, mit einem sekundären Amin der Formel III,

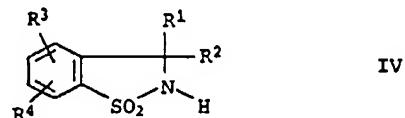
25



30

worin B und Ar die oben angegebene Bedeutung haben, in an sich bekannter Weise umsetzt und die so erhaltene Verbindung gegebenfalls in das Säureadditionssalz einer physiologisch verträglichen Säure überführt. Es ist ebenfalls möglich, eine Verbindung der Formel IV.

35



40

35 mit einer Verbindung der Formel V

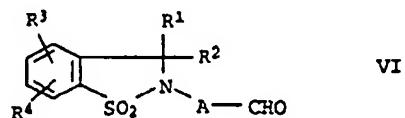
40



15

in an sich bekannter Weise umzusetzen. Eine weitere Synthesevariante stellt die Verknüpfung einer Verbindung der Formel VI

45



55

42

5 mit einer Verbindung der Formel III durch eine an sich bekannte
reduktive Aminierung dar.

Die Synthese von Verbindungen der Formel III kann erfolgen durch

5

10 5. Verknüpfung von Verbindungen der allgemeinen Formel VII

W-B¹ (VII)

15 10 wobei B¹ für Piperazin oder Homopiperazin und W für Wasser-
stoff oder eine der üblichen Aminoschutzgruppen (wie z.B. Boc
oder Cbz) steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel
VIII

20 15 P-Ar (VIII),

20 wobei P für B(OH)₂, SnR₃, OTf, Br, Cl, oder I und R für
C₁-C₄-Alkyl steht, in bekannter Weise umgesetzt; oder

25 20 6. die Verknüpfung von Verbindungen der allgemeinen Formel IX

W-B²-P¹ (IX)

30 25 wobei B² für 4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin und die entspre-
chenden um eine Methylengruppe vergrößerten Ringverbindungen
und P¹ für Cl, Br, I, SnR₃ - wobei R für C₁-C₄-Alkyl steht - ,
OTf steht mit einer Verbindung der allgemeinen Formel X

P-Ar (X)

35 30 wobei W, P und Ar jeweils die oben genannte Bedeutung
besitzen und die Umsetzungen nach bekannten Verfahren
erfolgen, wie z.B. beschrieben in

S.L. Buchwald et al. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 7215

40 35 J.F. Hartwig et al. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 3604

J.K. Stille et al. Angew. Chem. 1986, 98, 504

S.L. Buchwald et al. Angew. Chem. 1995, 107, 1456 oder

J.F. J.F. Hartwig et al. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 7217 oder

J.F. Hartwig et al. J. Org. Chem. 1997, 62, 1268

45 40 S.L. Buchwald et al. J. Org. Chem. 1997, 62, 1264 und dort
zitierte Literatur oder

S.L. Buchwald et al. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 6054

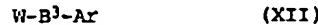
J.K. Stille, Angew. Chem. 1986, 98, 504 oder

J.K. Stille et al. J. Org. Chem. 1990, 55, 3014.

50 45 M. Pereyre et al. "Tin in Organic Synthesis", Butterworth
1987; oder

43

5 7. Reduktion von Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)

10 5 wobei B^2 die oben angegebene Bedeutung besitzt zu
Verbindungen der allgemeinen Formel XII15 10 worin B^3 für in 1,4-Stellung verknüpfte Piperidine und die
entsprechenden um eine Methylengruppe vergrößerten Ring-
verbindungen steht; oder

15 8. die Cyclisierung von Verbindungen der allgemeinen Formel XIII

20 20 wobei W und Q die oben beschriebene Bedeutung besitzen, mit
einer Verbindung der allgemeinen Formel XIV25 25 wobei Ar die oben genannte Bedeutung besitzt, zu Verbindungen
der allgemeinen Formel XV30 35 Die als Ausgangsstoffe für die Synthese der neuen Verbindungen
benötigten Substanzen der Formeln III und V sind bekannt oder
30 lassen sich gemäß den bekannten Verfahren (z. B. Organikum Barth
Dt. Verl. der Wiss. 1993 oder A. R. Katritzky, C. W. Rees (ed.)
Comprehensive Heterocyclic Chemistry Pergamon Press) aus analogen
Edukten synthetisieren.40 40 Die weitere Umsetzung der so nach 1. bis 4. mit anschließender
Abspaltung etwaiger Schutzgruppen hergestellten Verbindungen45 45 zu den Verbindungen der Formel V erfolgt durch Verknüpfung mit
Verbindungen der Formel XVI50 55 wobei Q und Q' für Abgangsgruppen stehen, unter an sich bekannten
Bedingungen.

44

5 Die als Ausgangsstoffe für die Synthese der neuen Verbindungen benötigten Substanzen der Formel II, IV, VI und der allgemeinen Formel P-Ar, NH₂-Ar, W-B¹ bzw. W-B²-P¹ sind bekannt oder lassen sich gemäß den in der Literatur beschriebenen Herstellverfahren
5 aus analogen Edukten synthetisieren (z.B. B. Schulze, K. Illgen
10 J. prakt. Chem. 1997, 339, 1 oder K. Auer, E. Hungerbühler, R. W. Lang Chimia 1990, 44, 120 oder A. Yokoo et al. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1956, 29, 631 oder L. Börjeson et al. Acta Chem. Chem. 1991,
15 45, 621 oder Organikum Barth Dt. Verl. der Wiss. 1993 oder A. R. Katritzky, C. W. Rees (ed.) Comprehensive Heterocyclic Chemistry Pergamon Press oder The Chemistry of Heterocyclic Compounds J. Wiley & Sons Inc. NY und der dort jeweils zitierten Literatur).

Beispiel 1

15 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-tetralin-5-yl-piperazin-1-yl)prop-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid

Herstellung der Ausgangsmaterialien

20 a) 3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid

Die Herstellung dieser Verbindung erfolgte in literaturbekannter Weise (K. Auer, E. Hungerbühler, R. W. Lang Chimia 1990, 44, 25 120). Analog wurden 3,3-Diethyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 174°C) und 3,3-Dimethyl-6-nitro-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 187°C) erhalten.

b) 2-(3-Chlorprop-1-yl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid

35 Man legte eine Lösung von 5.9 g (3 mmol) 3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid in 150 ml DMF bei Raumtemperatur vor und erhitzte nach der Zugabe von 3.7 g (3.3 mmol)
40 Kalium-t-butylat unter Stickstoff auf 80°C. Es wurden dann schnell 14.2 g (9 mmol) 1-Brom-3-chlorpropan zugegeben und 30 min bei 100°C gerührt. Nach dem Eingießen in Eiswasser etherte man aus, wusch die organischen Phasen mit Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und engte anschließend ein, so daß das Produkt kristallin 45 ausfiel und abgesaugt werden konnte. Man erhielt 6.7 g (82 %) Substanz. Fp.: 107°C.

In analoger Weise wurden 2-(3-Chlorprop-1-yl)-3,3-diethyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 70°C), 2-(3-Chlor-45 prop-1-yl)-3,3-dimethyl-6-nitro-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 146°C), 2-(2-Chlorethyl)-3,3-diethyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid

45

5 (Öl), 2-(2-Chlorethyl)-4-chlor-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Öl), 2-(3-Chlor-2-methylen-prop-1-yl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 115°C) und 2-(3-Chlorprop-1-yl)-3,3-dimethyl-6-nitro-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 146°C) erhalten.

10 c) 1-Tetralin-5-yl-piperazin

15 Man erhielt 14.7 g (0.1 mol) 5-Aminotetralin mit 18 g (0.11 mol)
10 Bis(3-chlorethyl)aminhydrochlorid in 300 ml n-Butanol 48 h unter Rückfluß, fügte nach dem Abkühlen 5.4 g Natriumcarbonat hinzu und erhielt nochmals 20 h unter Rückfluß. Durch Abkühlen entstehender Niederschlag wurde abgesaugt, in Wasser aufgenommen und mit 2N Natriumhydroxidlösung versetzt. Man extrahierte die wässrige
15 Phase mit Essigester, wusch mit Wasser, trocknete über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. 10.7 g (50 %) des Produktes konnten so als Öl isoliert werden.

4-Piperazin-1-yl-isochinolin

20 25 Es wurden 4.51 g (21.7 mmol) 4-Bromisochinolin, 4.65 g (25.0 mmol) Piperazin-N-carbonsäure-t-butylester, 0.1 g (0.11 mmol) Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium, 0.11 g (0.18 mmol) 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl und
25 2.92 g (30.4 mmol) Natrium-t-butylat in 50 ml Toluol zusammengegeben und 2 h bei 75°C gerührt. Man gab die Reaktionsmischung auf Eis/Kochsalz, extrahierte mit Essigester, trocknete die organische Phase über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Das Produkt kristallisierte aus,
30 35 40 45 wurde abgesaugt und mit Pentan gewaschen. Man erhielt 5.5 g (81 %) des Boc-geschützten Piperazins (Fp.: 111°C). Es wurden 5.2 g (16.6 mmol) dieser Substanz in 17 ml Dichlormethan aufgenommen und bei 0°C langsam mit 17 ml (0.22 mol) Trifluoressigsäure versetzt. Man ließ 4 h bei 0°C röhren, goß auf Eiswasser und extrahierte mit Dichlormethan. Die wässrige Phase wurde filtriert, alkalisch eingestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und dem weitgehenden Entfernen des Lösungsmittels verdünnte man mit Diethylether und füllte das Hydrochlorid mit etherischer Salzsäure. Man erhielt 3.2 g (67 %) des Produktes. (Fp.: 293°C).

45 In Analogie zu den beiden beschriebenen Verfahren wurden die folgenden Verbindungen hergestellt: 1-Naphth-1-yl-diazepan (85°C, Hydrochlorid), 1-Naphth-1-ylmethyl-piperazin (Öl),
50 45 4-Piperazin-1-yl-indan (Öl), 1-Naphth-1-yl-piperazin (82°C), 4-Chlor-1-piperazin-1-yl-phthalazin (205°C, Zers.) und

46

5 4-Piperazin-1-yl-chinazolin (320°C, Hydrochlorid). Weitere
Derivate waren kommerziell erhältlich.

Herstellung des Endproduktes

10 Zu einer Lösung von 1.64 g (6.0 mmol) 2-(3-Chlor-
prop-1-yl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid
in 40 ml DMF wurden 1.1 g (5.2 mmol) 1-Tetralin-5-yl-piperazin,
1.5 ml Triethylamin und eine Spur Kaliumiodid gegeben. Nach vier-
15 stündiger Reaktion bei 100°C goß man die Reaktionsmischung auf
Eiswasser und saugte den entstehenden Niederschlag ab. Die Reini-
gung erfolgte durch Umkristallisation aus Isopropanol und man er-
hielt 1 g (43 %) des Produktes (Fp.: 140°C).

20 15 NMR: CDCl₃, δ 7.8 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.5 (dd, 1H), 7.4 (d, 1H),
7.1 (dd, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 3.4 (t, 2H), 3.0-2.5 (m,
14H), 2.1 (tt, 2H), 1.8-1.7 (m, 4H), 1.5 (s, 6H) ppm.

Es wurden in analoger Weise die folgenden Verbindungen erhalten:

25 Beispiel 2: 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-(2-phenylchinazo-
lin-4-yl)-piperazin-1-yl)prop-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benziso-
thiazol-1,1-dioxid (Fp.: 269°C, Hydrochlorid).

30 Beispiel 3: 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-chinolin-2-yl-pipera-
zin-1-yl)prop-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid
(Fp.: 63°C).

35 Beispiel 4: 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-naphth-1-yl-1,4-diaze-
pan-1-yl)prop-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid
(Fp.: 126°C, Hydrochlorid).

40 Beispiel 5: 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-(4-chlorphthalal-
zin-1-yl)-piperazin-1-yl)eth-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benziso-
thiazol-1,1-dioxid (Fp.: 190°C).

45 Beispiel 6: 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-naphth-1-yl-pipera-
zin-1-yl)-2-methylenprop-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benziso-
thiazol-1,1-dioxid (Fp.: 193°C).

50 Beispiel 7: 3,3-Dimethyl-2-[2-(4-chinazolin-4-yl-pipera-
zin-1-yl)eth-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid
(Fp.: 178°C, Hydrochlorid).

45

50

55

47

5 Beispiel 8: 3,3-Dimethyl-2-[2-(4-naphth-1-yl-piperazine-1-yl)eth-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid
(Fp.: 282°C, Hydrochlorid).

10 5 Beispiel 9: 3,3-Dimethyl-2-[2-(4-iso-chinolin-4-yl)-piperazin-1-yl]eth-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 243°C, Hydrochlorid).

15 10 Beispiel 10: 3,3-Diethyl-2-[2-(4-naphth-1-yl-piperazine-1-yl)eth-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Öl).

15 Beispiel 11: 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-naphth-1-yl-piperazine-1-yl)prop-1-yl]-6-pyrrol-1-yl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 269°C, Hydrochlorid).

20 15 Der Pyrrolring wurde durch Umsetzung von 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-naphth-1-yl-piperazine-1-yl)prop-1-yl]-6-amino-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid mit 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran in Eisessig bei 100°C (1h) in 86 % Ausbeute aufgebaut.

25 20 Beispiel 12: 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-naphth-1-yl-piperazine-1-yl)prop-1-yl]-6-benzoylamido-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 127°C).

25 30 Beispiel 13: 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-naphth-1-yl-piperazine-1-yl)prop-1-yl]-6-nitro-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 203°C).

35 30 Beispiel 14: 3,3-Dimethyl-2-[2-(4-(2,3-dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl)eth-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 291°C, Hydrochlorid).

40 35 Beispiel 15: 3,3-Dimethyl-2-[2-(4-indan-4-yl-piperazine-1-yl)eth-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 271°C, Hydrochlorid).

45 40 Beispiel 16: 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-(4-chlor-naphth-1-yl)-piperazin-1-yl)prop-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 151°C).

45 45 Beispiel 17: 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-pyrimidin-2-yl-piperazine-1-yl)prop-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 263°C, Hydrochlorid).

48

5 Beispiel 18: 3,3-Dimethyl-2-[2-(4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl)eth-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 207°C, Hydrochlorid).

10 5 Beispiel 19: 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl)-2-hydroxy-prop-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 160°C).

15 Beispiel 20: 3,3-Diethyl-2-[3-(4-naphth-1-yl-piperazin-1-yl)prop-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 179°C).

20 Beispiel 21: 3,3-Dimethyl-2-[3-(4-(2,5-dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl)prop-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 218°C, Hydrochlorid).

25 Beispiel 22: 3,3-Dimethyl-2-[2-(4-(2-cyano-phenyl)-piperazin-1-yl)-eth-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (Fp.: 228°C, Hydrochlorid).

30 Beispiel 23: 3,3-Dimethyl-2-[2-(4-naphth-1-yl-piperazin-1-yl)eth-1-yl]-4-chlor-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid

35 25 Herstellung der Ausgangsmaterialien

30 a) 4-Chlor-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid. Die Herstellung dieser Verbindung erfolgte analog zu Beispiel 1 a). Ausbeute 7.8 g (70%). (Fp.: 30 121°C)

35 b) 2-(2,2-Biethoxyeth-1-yl)-4-chlor-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid

40 35 7.7 g (33 mmol) 4-Chlor-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid, 8.25 ml (55 mmol) Bromacetalddehyddiethylacetal und 7.0 g Kaliumcarbonat wurden in 100 ml trockenem DMF aufgenommen und 5 h bei 120°C geführt. Nach dem Eingießen der Reaktionsmischung in Eiswasser extrahierte man mit Essigester, wusch die organische Phase mit Wasser und trocknete über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt so 7.5 g (65%) des Produktes als Öl.

45 c) 2-(2-Oxoeth-1-yl)-4-chlor-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid

49

5 7.5 g (21.5 mmol) 2-(2,2-Diethoxyeth-1-yl)-4-chlor-3,3-di-
5 methyl-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid und 25 ml
konz. Salzsäure wurden in 25 ml Wasser und 150 ml THF aufge-
nommen und 1.5 H bei 40°C gerührt. Man neutralisierte die Re-
aktionsmischung mit Natronlauge, etherte aus, trocknete die
10 organische Phase über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein.
Es konnten so 5.8 g (98 %) des Produktes als Öl isoliert wer-
den.

10 Herstellung des Endproduktes

15 Man legte 1.5 g (5.5 mmol) des Aldehydes 24 c), 1.06 g (5 mmol)
Naphthylpiperazin (hergestellt analog zu Beispiel 1 c)) und
0.42 g (7 mmol) Eisessig in 50 ml Ethanol vor, rührte 30 min bei
15 Raumtemperatur und gab dann langsam 0.5 g (8 mmol) Natriumcyano-
borhydrid dazu. Nachdem die Reaktionsmischung 2 h bei Raumtempe-
ratur gerührt worden war, wurde sie auf eine Eis/Kochsalz-Mi-
schung gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Durch Trocknung
mit Natriumsulfat, Abdestillation des Lösungsmittels und an-
20 schließender Umkristallisation aus Ethanol erhielt man 0.9 g
25 (39 %) farblose Kristalle (Fp.: 156°C).

NMR: CDCl₃ δ = 8.3 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.6 - 7.3
(m, 6H), 7.1 (d, 1H), 3.5 (t, 2H), 3.2 (m, 4H), 3.0 - 2.8
25 (m, 6H), 1.8 (s, 6H) ppm.

30 Beispiel 24

Herstellung von 3,3-Dimethyl-2-[2-(4-naphth-1-yl-tetrahy-
30 dro-1,2,3,6-pyridin-1-yl)-eth-1-yl] 2,3-dihydro-1,2-benziso-
thiazol-1,1-dioxid

35 Synthese der Ausgangsmaterialien

35 a) N-Boc-4-(Trifluormethansulfonyloxy)-tetrahydro-1,2,3,6-
40 pyridin

Eine Lösung von 13.2 g (0.13 mol) Diisopropylamin in 200 ml THF
wurde bei -78°C mit 100 ml nBuLi (1.6M in Hexan) deprotoniert und
40 nach 30 Minuten bei dieser Temperatur 20.0 g (0.1 mol) des in
50 ml THF gelösten N-Boc-piperidon zugetropft. Nach weiteren drei
Stunden bei -78°C gab man eine Lösung von 39.3 g (0.11 mol)
N,N,-Bistrifluormethansulfonyl-anilin in 50 ml THF zu und ließ
über Nacht auf Raumtemperatur kommen. Zur Aufarbeitung versetzte
45 man mit Wasser, extrahierte mit Ether, wusch die organischen
Phasen mit NaHCO₃-Lösung und Wasser, trocknete über Natriumsulfat
und engte das Lösungsmittel ein. Das Rohprodukt wurde mittels

50

5 Flashchromatographie (Kieselgel, Laufmittel Heptan/Essigester = 3/1) gereinigt.

Ausbeute: 20.2 g (60% d.Th.)

10 $^1\text{H-NMR}$: (270 MHz, CDCl₃) δ = 1.4 (s, 9H); 2.4 (m, 2H); 3.6 (t, 2H); 5 4.1 (m, 2H); 5.8 (m, 1H) ppm.

10 b) N-Boc-4-Naphth-1-yl-tetrahydro-1,2,3,6-pyridin

15 14.7 g (44.4 mmol) der vorstehend beschriebenen Verbindung gelöst in 115 ml Dimethoxyethan wurden nacheinander 22 ml 2M Natriumcarbonat-Lösung, 7.63 g (44.4 mmol) Naphthyl-1-boron-säure, 4.13 g (97.6 mmol) Lithiumchlorid, 0.85 g (4.44 mmol) Kupfer(I)jodid und 2.1 g (1.77 mmol) Tetrakistriphenyl-palladium zugesetzt und 4h zum Sieden erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde unter Zusatz von wässriger Ammoniak-Lösung mit Wasser und Essigsäureethylester extraktiv aufgearbeitet, über Natriumsulfat getrocknet und den nach Evaporation des Lösungsmittels erhaltene Rückstand mittels Flashchromatographie (Kieselgel, Laufmittel Heptan/Essigester = 4/1) aufgereinigt.

20 Ausbeute: 8.2 g (57% d.Th.)

25 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl₃): δ = 1.4 (s, 9H); 2.5 (m, 2H); 3.7 (t, 2H); 4.1 (m, 2H); 5.8 (m, 1H); 7.2-7.5 (m, 3H); 7.3-8.0 (m, 3H) ppm.

25 c) 4-Naphth-1-yl-tetrahydro-1,2,3,6-pyridin

30 7.84 g (25.3 mmol) N-Boc-4-Naphth-1-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin wurden über Nacht mit 200 ml etherischer Salzsäure bei Raumtemperatur gerührt, das ausgefallene Produkt abfiltriert und getrocknet.

35 Ausbeute: 5.5 g (88% d.Th.).

35 d) Darstellung der Endverbindung

40 1.0 g (4.1 mmol) der vorstehend beschriebenen Verbindung 24c gelöst in 20 ml Methanol wurde in Gegenwart von 2.22 g (16.8 mmol) Zink(II)chlorid zunächst mit 1.27 g (5.3 mmol) des unter Beispiel 23c beschriebenen Aldehydes und mit 0.5 g (0.14 mmol) Natrium-cyanoborhydrid versetzt. Nach 16h bei Raumtemperatur arbeitete man wie beschrieben auf und reinigte das erhaltene Rohprodukt 45 chromatographisch (Kieselgel, Laufmittel Dichlormethan/Methanol = 97/3). Durch Fällung des Salzes mit etherischer Salzsäurelösung erhielt man einen weißen Feststoff.

Ausbeute: 0.9 g (47% d.Th.)

50 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.6 (m, 6H); 2.6 (m, 1H); 3.1 (m, 1H); 3.4-3.6 (m, 6H); 4.0-4.2 (m, 2H); 5.8 (sbr, 1H); 7.6-8.0 (m, 7H); 8.2 (d, 1H); 12.0 (s, 1H) ppm.

5

Beispiel 25

Herstellung von 3,3-Dimethyl-2-[2-(4-naphth-1-yl-piperidin-1-yl)-eth-1-yl]-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid

5

10

a) 4-Naphth-1-yl-piperidin

3.7g (15.3mmol) 4-Naphth-1-yl-tetrahydro-1,2,3,6-pyridin gelöst in Methanol wurden unter Zugabe von 0.8 g Palladium auf Kohlenstoff mit Wasserstoff bei Raumtemperatur über 48h hydriert. Man filtrierte vom Katalysator ab, engte das Lösungsmittel ein.
Ausbeute: 1.8 g (56% d.Th.)
 $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) $\delta = 1.6\text{-}1.8$ (m, 2H); 2.0 (m, 2H); 2.9 (dt, 2H); 3.3 (d, 2H); 3.5 (tt, 1H); 7.4-7.6 (m, 4H); 7.7 (d, 1H); 7.9 (d, 1H); 8.1 (d, 1H) ppm.

20

Darstellung der Endverbindung

Eine Lösung von 1.5 g (7.1 mmol) des Amins 25a in 20 ml Methanol wurde zunächst mit 3.8 g (28.4 mmol) Zinkchlorid und 2,21 g (9.2 mmol) des unter Beispiel 23 c beschriebenen in 15 ml Methanol gelösten Aldehydes versetzt und dann portionsweise 0.89 g (14.2 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben. Nach sechs Stunden Röhren wurde vom Ungelösten abfiltriert, die Mutterlauge eingeeigt und mit Essigester aufgenommen. Man wusch die organische Phase mit Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung, trocknete über Natrium-sulfat, filtrierte und erhielt beim Einengen ein gelbliches Öl.
Ausbeute: 2.2 g (65% d.Th.)
 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.7\text{-}1.9$ (m, 8H); 2.0 (m, 2H); 2.7-3.0 (m, 4H); 3.2 (m, 2H); 3.5 (m, 1H); 3.7 (t, 2H); 7.1 (d, 1H); 7.3-7.7 (m, 9H); 8.2 (d, 1H) ppm.

In der folgenden Tabelle sind weitere bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I aufgeführt.

40

zur Herstellung von Medikamenten zur Prophylaxe und Therapie von Neurodegeneration, Hirntrauma und von zerebraler Ischämie, insbesondere Schlaganfall, bzw. den durch diese Krankheiten hervorgerufenen Folgeerkrankungen, eignen.

45

Eine erfindungsgemäße Verwendung betrifft auch die Neuroprotektion.

50

Die Herstellung dieser Verbindungen ist in den eingangs erwähnten Patentschriften beschrieben.

52

5 Die Herstellung als Medikament erfolgt mit einer Verbindung der Formel I oder deren pharmakologisch verträglichem Säureadditions-salz als Wirkstoff zusammen mit üblichen Träger- und Verdünnungs-mitteln.

10 5 Die erfindungsgemäße Verwendung kann in Üblicher Weise oral oder parenteral, intravenös oder intramuskulär erfolgen.

15 10 Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 1 und 100 mg/kg Körper-gewicht bei oraler Gabe und zwischen 0,1 und 10 mg/kg Körper-gewicht bei parenteraler Gabe.

20 15 Die Medikamente können in gebräuchlichen galenischen Appli-kationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden in Üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit 25 20 den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füll-stoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließ-reguliermitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et. al.: 25 Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). 30 Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 1 bis 99 Gew.-%.

30

35

35

40

40

45

45

50

55

5

10

15

20

25

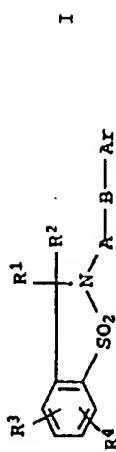
30

40

45

50

55



53

NR	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	FP. MS 1H-NMR	FP. MS 1H-NMR
26	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	9-Anthracen	178°C (HCl)	
27	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-OMe-1-Naphthalin	181°C (HCl)	
28	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	1-Naphthalin	>250°C (HCl)	
29	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Pyridin	135°C (HCl)	
30	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-CH ₃ -2-Pyridin	128°C	
31	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Ph-4-Chinazolin	172°C	
32	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-CF ₃ -2-Pyridin	138°C	
33	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	124°C	
34	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	4-Cl-1-Phthalazin	190°C (HCl)	
35	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	5-Tetralin	275°C (HCl)	
36	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-CF ₃ -Ph	265°C (HCl)	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

54

55

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS ¹ H-NMR
37	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-NO ₂ -Ph	152°C
38	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-Me-Ph	
39	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-OH-Ph	
40	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-Br-Ph	
41	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-CF ₃ -Ph	
42	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-OEt-Ph	
43	Me	H	H	Me	Me	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-NR ₅ R ₆ -Ph	
44	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-O(n-C ₄)-Ph	
45	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-F-Ph	
46	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-OMe-Ph	
47	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-Cl-Ph	
48	Me	H	H	/	H	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-CO ₂ R ₇ -Ph	
49	Me	H	H	/	Me	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-CO ₂ R ₇ -Ph	
50	Me	H	H	H	H	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-NR ₅ R ₆ -Ph	
51	Me	H	H	n-C ₃	n-C ₃	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-NR ₅ R ₆ -Ph	
52	Me	H	H	i-C ₃	i-C ₃	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-NR ₅ R ₆ -Ph	
53	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-T-Ph	
54	Me	H	H	/	/	i-C ₃	C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-CO ₂ R ₇ -Ph	
55	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	Ph		
56	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-El-Ph		

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp.	MS	¹ H-NMR
57	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-iC ₃ -Ph			
58	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	3-Ph-Ph			
59	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	3-tBu-Ph			
60	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	3-Et-Ph			
61	Me	H	H	/	/	Et	C ₂	4-Piperazin-1-y1	3-CO ₂ R ⁷ -Ph			
62	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	3-I-Ph			
63	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	3-Cl-Ph			
64	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	3-Br-Ph			
65	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	3-F-Ph			
66	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	3-OH-Ph			
67	Me	H	H	/	H	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	3-CO ₂ R ⁷ -Ph			
68	Me	H	H	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	3-NR ⁵ R ⁶ -Ph			
69	Me	H	H	Me	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	3-NR ⁵ R ⁶ -Ph			
70	Me	H	H	i-C ₃	i-C ₃	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	3-NR ⁵ R ⁶ -Ph			
71	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	3-CN-Ph			
72	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	3-OMe-Ph			
73	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	3-NO ₂ -Ph			
74	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	3-OEt-Ph			
75	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	3-O(n-C ₃)Ph			
76	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	4-Ph-Ph			

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS 1H-NMR
77	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	4-IC ₃ -Ph	
78	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	4-nC ₃ -Ph	
79	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	4-nC ₆ -Ph	
80	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	4-I-Ph	
81	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	4-P-Ph	
82	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	4-Br-Ph	
83	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	4-Cl-Ph	
84	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	4-OH-Ph	
85	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	4-CN-Ph	
86	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	4-CF ₃ -Ph	
87	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	4-NO ₂ -Ph	
88	Me	H	H	H	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	4-NR ₅ R ₆ -Ph		
89	Me	H	H	Me	Me	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	4-NR ₅ R ₆ -Ph	
90	Me	H	H	n-C ₄	n-C ₄	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	4-NR ₅ R ₆ -Ph	
91	Me	H	H	Me	Et	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	4-NR ₅ R ₆ -Ph	
92	Me	H	H	/	/	H	C ₂	4-Piperazin-1-y1	4-CO ₂ R ⁷ -Ph	
93	Me	H	H	/	/	Me	C ₂	4-Piperazin-1-y1	4-CO ₂ R ⁷ -Ph	
94	Me	H	H	/	/	n-C ₅	C ₂	4-Piperazin-1-y1	4-CO ₂ R ⁷ -Ph	
95	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	4-OEt-Ph		
96	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-Cl, 4-NO ₂ -Ph		

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

57

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS ¹ H-NMR
97	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	3-Cl, 4-Me-Ph	
98	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-CN, 6-CN-Ph	
99	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-Me, 6-Me-Ph	
100	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-NO ₂ , 4-CF ₃ -Ph	
101	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	3-Cl, 4-C1-Ph	
102	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-Et, 3-Et-Ph	
103	Me	H	H	H	H	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-NR ₅ R ⁶ , 4-C1-Ph	
104	Me	H	H	H	H	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-NR ₅ R ⁶ , 4-Me-Ph	
105	Me	H	H	Me	Me	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-NR ₅ R ⁶ , 4-C1-Ph	
106	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	3-Me, 4-Me-Ph	
107	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	3-Cl, 5-C1-Ph	
108	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-OMe, 4-OMe-Ph	
109	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	3-tBu, 5-tBu-Ph	
110	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	3-tBu, 5-CF ₃ -Ph	
111	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-OMe, 5-C1-Ph	
112	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-OH, 5-OMe-Ph	
113	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-OH, 5-Ph-Ph	
114	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-OH, 4-OMe-Ph	
115	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	3-CF ₃ , 4-C1-Ph	
116	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-NO ₂ , 4-CF ₃ , 5-NO ₂ -Ph	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp.	MS	¹ H-NMR
117	Me	H	H	H	H	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-NR ⁵ R ⁶ , 4-Me, 5-Cl-Ph			
118	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-OMe, 3-Cl, 5-Cl-Ph			
119	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-OMe, 4-NO ₂ , 5-Me-Ph			
120	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-OMe, 4-Cl, 5-Me-Ph			
121	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Me, 4-Cl, 5-CF ₃ -Ph			
122	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Tetralin			
123	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Indan			
124	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-OMe-1-Naphthalin			
125	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-OEt-1-Naphthalin			
126	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Me-1-Naphthalin			
127	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Et-1-Naphthalin			
128	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	8-ONE-1-Naphthalin			
129	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	8-Me-1-Naphthalin			
130	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	9-Anthracen			
131	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	3-Indol			
132	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Chinazolin			
133	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Chinoxalin			
134	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Phthalazin			
135	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Chinolin			
136	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	4-Chinolin			

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	FP. MS ¹ H-NMR
137	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	5-Chinolin		
138	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	1-Isochinolin		
139	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	8-Isochinolin		
140	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	7-Benzofuran		
141	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	3-2H-Chromen		
142	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	5-Chroman		
143	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	8-Chroman		
144	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-Pyrimidin		
145	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	4-Pyrimidin		
146	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	2-Pyrazin		
147	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	3-Isoxazol		
148	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	3-Pyrrol		
149	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	6-iC ₃ -4-Pyrimidin		
150	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	7-OMe-1-Naphthalin		
151	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-Me-Ph		
152	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-OH-Ph		
153	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-Br-Ph		
154	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-CF ₃ -Ph		
155	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-OEt-Ph		
156	Me	H	H	Me	Me	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-NR ₂ E-Ph	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Nr	R1/R2	R3	R4	R5	R6	R7	A	B	Ar	Fp. MS 1H-NMR
157	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-O(n-C ₄)-Ph	
158	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-NO ₂ -Ph	
159	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-F-Ph	
160	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-OMe-Ph	
161	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-CN-Ph	
162	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-Cl-Ph	
163	Me	H	H	/	H	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-CO ₂ R ⁷ -Ph		
164	Me	H	H	/	Me	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-CO ₂ R ⁷ -Ph		
165	Me	H	H	H	H	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-NR ₅ R ₆ -Ph	
166	Me	H	H	n-C ₃	n-C ₃	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-NR ₅ R ₆ -Ph	
167	Me	H	H	i-C ₃	i-C ₃	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-NR ₅ R ₆ -Ph	
168	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-I-Ph		
169	Ne	H	H	/	/	i-C ₃	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-CO ₂ R ⁷ -Ph	
170	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	Ph		
171	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-Et-Ph		
172	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-iC ₃ -Ph		
173	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	3-Ph-Ph		
174	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	3-tBu-Ph		
175	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	3-Et-Ph		
176	Me	H	H	/	/	Et	C ₂	4-Piperidin-1-y1	3-CO ₂ R ⁷ -Ph	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

61

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS 1H-NMR
177	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	3-I-Ph		
178	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	3-Cl-Ph		
179	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	3-Br-Ph		
180	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	3-F-Ph		
181	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	3-CF ₃ -Ph		
182	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	3-OH-Ph		
183	Me	H	H	/	H	C ₂	4-Piperidin-1-y1	3-CO ₂ R ⁷ -Ph		
184	Me	H	H	H	H	/	4-Piperidin-1-y1	3-NR ₅ R ₆ -Ph		
185	Me	H	H	Me	Me	/	4-Piperidin-1-y1	3-NR ₅ R ₆ -Ph		
186	Me	H	H	i-C ₃	i-C ₃	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	3-NR ₅ R ₆ -Ph	
187	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	3-CN-Ph		
188	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	3-OMe-Ph		
189	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	3-NO ₂ -Ph		
190	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	3-OEt-Ph		
191	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	3-O(n-C ₅)Ph		
192	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	4-Ph-Ph		
193	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	4-iC ₃ -Ph		
194	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	4-nC ₃ -Ph		
195	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	4-nC ₆ -Ph		
196	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	4-I-Ph		

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

NR	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS H-NMR
197	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	4-F-Ph	
198	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	4-Br-Ph	
199	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	4-Cl-Ph	
200	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	4-OH-Ph	
201	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	4-CN-Ph	
202	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	4-CF ₃ -Ph	
203	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	4-NO ₂ -Ph	
204	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	4-NR ₅ R ₆ -Ph	
205	Me	H	Me	Me	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	4-NR ₅ R ₆ -Ph	
206	Me	H	n-C ₄	n-C ₄	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	4-NR ₅ R ₆ -Ph	
207	Me	H	Me	Et	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	4-NR ₅ R ₆ -Ph	
208	Me	H	H	/	H	C ₂	4-Piperidin-1-y1	4-CO ₂ R ₇ -Ph		
209	Me	H	H	/	Me	C ₂	4-Piperidin-1-y1	4-CO ₂ R ₇ -Ph		
210	Me	H	H	/	n-Cs	C ₂	4-Piperidin-1-y1	4-CO ₂ R ₇ -Ph		
211	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	4-OMe-Ph		
212	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	4-OEt-Ph		
213	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-Cl,4-NO ₂ -Ph		
214	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	3-Cl,4-Me-Ph		
215	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-CN,6-CN-Ph		
216	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-Me,6-Me-Ph		

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

63

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS ¹ H-NMR
217	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-NO ₂ , 4-CF ₃ -Ph	
218	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	3-Cl, 4-C1-Ph	
219	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-Me, 3-He-Ph	
220	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-Et, 3-Et-Ph	
221	Me	H	H	H	H	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-NR ₅ R ₆ , 4-C1-Ph	
222	Me	H	H	H	H	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-NR ₅ R ₆ , 4-C1-Ph	
223	Me	H	H	Me	Me	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-NR ₅ R ₆ , 4-C1-Ph	
224	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	3-Me, 4, Me-Ph	
225	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	3-Cl, 5-C1-Ph	
226	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-OMe, 4-OMe-Ph	
227	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	3-tBu, 5-tBu-Ph	
228	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	3-tBu, 5-CF ₃ -Ph	
229	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-OMe, 5-C1-Ph	
230	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-OMe, 5-OMe-Ph	
231	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-OMe, 5-Ph-Ph	
232	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	3-OMe, 4-OMe-Ph	
233	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	3-CF ₃ , 4-C1-Ph	
234	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-NO ₂ , 4-CP ₃ , 5-NO ₂ -Ph	
235	Me	H	H	H	H	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-NR ₅ R ₆ , 4-Me, 5-C1-Ph	
236	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-OMe, 3-Cl, 5-C1-Ph	

5

10

20

25

30

35

40

45

50

55

64

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS ¹ H-NMR
237	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-Ome, 4-NO ₂ , 5-Me-Ph	
238	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-Ome, 4-Cl, 5-Me-Ph	
239	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-Me, 4-Cl, 5-CF ₃ -Ph	
240	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	5-Tetralin	
241	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	4-Indan	
242	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	1-Tetralin	
243	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	1-Indan	
244	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-Ome-1-Naphthalin	
245	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-OEt-1-Naphthalin	
246	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-Me-1-Naphthalin	
247	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-Et-1-Naphthalin	
248	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	8-Ome-1-Naphthalin	
249	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	8-Me-1-Naphthalin	
250	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	9-Anthracen	
251	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	3-Indol	
252	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-Chinazolin	
253	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	4-Chinazolin	
254	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-Chinoxalin	
255	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	1-Phthalezin	
256	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-y1	2-Chinolin	

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp.	MS	¹ H-NMR
257	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-Chinolin			
258	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	4-Chinolin			
259	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	5-Chinolin			
260	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	1-Isochinolin			
261	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	4-Isochinolin			
262	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	8-Isochinolin			
263	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	7-Benzofuran			
264	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-2H-Chromen			
265	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	5-Chroman			
266	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	8-Chroman			
267	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-Pyrimidin			
268	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-tBu, 4-CF ₃ -6-Pyrimidin			
269	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	5-OMe-4-Pyrimidin			
270	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	4-Pyrimidin			
271	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-Pyrazin			
272	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-Isoxazol			
273	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-Pyridin			
274	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-Pyridin			
275	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	3-Pyrrol			
276	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-Ph-4-Chinazolin			

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

66

Nr.	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	FP. MS 1H-NMR
277	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	6-iC ₃ -4-pyrimidin	
278	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	7-Ome-1-Naphthalin	
279	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6 pyridin	2-Me-Ph	
280	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-OH-Ph	
281	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-Br-Ph	
282	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-CF ₃ -Ph	
283	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-OEt-Ph	
284	Me	H	H	Me	Me	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-NR ₅ 6-Ph	
285	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6 pyridin-1-yl	2-O(n-C ₄)-Ph	

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

67

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	FD. MS ¹ H-NMR
286	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-NO ₂ -Ph	
287	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-F-Ph	
288	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-OMe-Ph	
289	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-CN-Ph	
290	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Cl-Ph	
291	Me	H	H	/	/	H	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-CO ₂ R ⁷ -Ph	
292	Me	H	H	/	/	Me	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-CO ₂ R ⁷ -Ph	
293	Me	H	H	H	H	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-NR ⁵ R ⁶ -Ph	

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

Nr	R1/R2	R3	R4	R5	R6	R7	A	B	Ar	Fp. MS $^1\text{H-NMR}$
294	Me	H	H	n-C ₃	n-C ₃	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-NR ₅ R ₆ -Ph	
295	Me	H	H	1-C ₃	1-C ₃	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-NR ₅ R ₆ -Ph	
296	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-I-Ph	
297	Me	H	H	/	/	1-C ₃	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-CO ₂ R ⁷ -Ph	
298	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	Ph	
299	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Et-Ph	
300	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-iC ₃ -Ph	
301	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	3-Ph-Ph	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

69

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS ¹ H-NMR
302	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl		3-tBu-Ph	
303	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl		3-Et-Ph	
304	Me	H	H	/	/	Et	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	3-CO ₂ R ⁷ -Ph	
305	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl		3-I-Ph	
306	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl		3-Cl-Ph	
307	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl		3-Br-Ph	
308	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl		3-F-Ph	
309	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl		3-CF ₃ -Ph	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

70

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS 1H-NMR
310	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	3-OH-Ph	
311	Me	H	H	/	/	H	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	3-CO ₂ R ⁷ -Ph	
312	Me	H	H	H	H	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	3-NR ₅ R ⁶ -Ph	
313	Me	H	H	Me	Me	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	3-NR ₅ R ⁶ -Ph	
314	Me	H	H	1-C ₃	1-C ₃	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	3-NR ₅ R ⁶ -Ph	
315	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	3-CN-Ph	
316	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	3-OMe-Ph	
317	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	3-NO ₂ -Ph	

71

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS ¹ H-NMR
318	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	3-OEt-Ph	
319	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	3-O(n-C ₃)Ph	
320	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Ph-Ph	
321	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-iC ₃ -Ph	
322	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-nC ₃ -Ph	
323	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-nC ₆ -Ph	
324	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-I-Ph	
325	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-F-Ph	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Nr	R1/R2	R3	R4	R5	R6	R7	A	B	Ar	Fp. MS ¹ H-NMR
326	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Br-Ph.	
327	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Cl-Ph	
328	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-OH-Ph	
329	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-CN-Ph	
330	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-CP ₃ -Ph	
331	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-NO ₂ -Ph	
332	Me	H	H	H	H	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-NR ₅ R ₆ -Ph	
333	Me	H	H	Me	Me	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-NR ₅ R ₆ -Ph	

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Pd.	MS	¹ H-NMR
334	Me	H	H	n-C ₄	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-y1		4-NR ₅ R ₆ -Ph			
335	Me	H	H	Me	Me	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-y1	4-NR ₅ R ₆ -Ph			
336	Me	H	H	/	/	H	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-y1	4-CO ₂ R ⁷ -Ph			
337	Me	H	H	/	/	Me	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-y1	4-CO ₂ R ⁷ -Ph			
338	Me	H	H	/	/	n-C ₅	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-y1	4-CO ₂ R ⁷ -Ph			
339	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-y1	4-OEt-Ph			
340	Me	H	H	/	/	/	C ₁	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-y1	4-OEt-Ph			
341	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-y1	2-Cl, 4-NO ₂ -Ph			

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

74

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	FD. MS ¹ H-NMR
342	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	3-Cl, 4-Me-Ph	
343	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-CN, 6-CN-Ph	
344	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Me, 6-Me-Ph	
345	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-NO ₂ , 4-CF ₃ -Ph	
346	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	3-Cl, 4-Cl-Ph	
347	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Me, 3-Me-Ph	
348	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Et, 3-Et-Ph	
349	Me	H	H	H	H	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-NR ₅ R ₆ , 4-Cl-Ph	

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	FD. MS 1H-NMR
350	Me	H	H	H	H	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-NR ₅ R ₆ , 4-Me-Ph	
351	Me	H	H	Me	Me	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-NR ₅ R ₆ , 4-Cl-Ph	
352	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	3-Me, 4-Me-Ph	
353	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	3-Cl, 5-Cl-Ph	
354	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-OH, 4-OMe-Ph	
355	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	3-tBu, 5-tBu-Ph	
356	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	3-tBu, 5-CF ₃ -Ph	
357	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-OH, 5-Cl-Ph	

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

76

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	C ₂	Ar	Fp.	MS	¹ H-NMR
358	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl		2-OMe, 5-OMe-Ph			
359	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl		2-OMe, 5-Ph-Ph			
360	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl		2-OMe, 4-OMe-Ph			
361	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl		3-CF ₃ , 4-Cl-Ph			
362	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl		2-NO ₂ , 4-CF ₃ , 5-NO ₂ -Ph			
363	Me	H	H	H	H	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl		2-NR ₅ R ₆ , 4-Me, 5-Cl-Ph			
364	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl		2-OMe, 3-Cl, 5-Cl-Ph			
365	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl		2-OMe, 4-NO ₂ , 5-Me-Ph			

55

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

77

NR	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS ¹ H-NMR
366	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-OMe, 4-Cl, 5-Me-Ph	
367	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Me, 4-Cl, 5-CF ₃ -Ph	
368	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-tetralin	
369	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Indan	
370	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Tetralin	
371	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Indan	
372	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-OEt-1-Naphthalin	
373	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Me-1-Naphthalin	

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

78

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS 1H-NMR
374	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Et-1-Naphthalin	
375	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	8-OMe-1-Naphthalin	
376	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	8-Me-1-Naphthalin	
377	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	3-Indol	
378	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Chinazolin	
379	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Chinazolin	
380	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Chinoxalin	
381	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Phthalazin	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

79

NR	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS ¹ H-NMR
382	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Chinolin	
383	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	3-Chinolin	
384	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Chinolin	
385	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	5-Chinolin	
386	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Isochinolin	
387	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Isochinolin	
388	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	8-Isochinolin	
389	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	7 Benzoferan	

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

NR	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS ¹ H-NMR
390	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	3-2H-Chromen	
391	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	5-Chroman	
392	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	8-Chroman	
393	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Pyrimidin	
394	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-tBu, 4-CF ₃ -6-Pyrimidin	
395	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	5-OMe-4-Pyrimidin	
396	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Pyrimidin	
397	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Pyrazin	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

81

NR	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	Fp. MS ¹ H-NMR
398	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	3-Isoxazol	
399	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Pyridin	
400	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	3-Pyridin	
401	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	3-Pyrrol	
402	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Ph-4-Chinazolin	
403	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	6-iC ₃ -4-Pyrimidin	
404	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Tetra-hydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	7-OMe-1-Naphthalin	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

82

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	
405	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	2-Me-Ph	137°C
406	Me	H	H	/	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	2-OMe-Ph	213°C (HCl)
407	Me	H	H	H	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	4-OH- α -Ph		217°C (HCl)
408	Me	H	H	/	Me	C ₃	4-Piperazin-1-yl	3-OMe	4-OMe-Ph	224°C (HCl)
409	Me	H	H	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin		> 265°C (HCl)
410	Me	H	H	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	3-NO ₂	6-OCH ₃ -Ph	1H-NMR (DMSO-d ₆)
										δ = 1.5(6H, s), 3.3(3H, s)
411	Me	H	H	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	3-NH ₂	6-OCH ₃ -Ph	1H-NMR (DMSO-d ₆)
										δ = 1.5(6H, s), 3.4(3H, s)
412	Me	H	H	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	3-OCH ₃ -Ph		179°C (HCl)
413	Me	H	H	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	2-Ph-4-Chinazo-		271°C (HCl)
								11n		
414	Me	H	H	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	4-Isochinolin		138°C
415	Me	H	H	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	2-Thiazol		217°C (HCl)
416	Me	H	H	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	2-Me	5-Me-Ph	98°C (HCl)
417	Me	H	H	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	2-Me	3-Me-Ph	132°C

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar	
418	Me	H	H	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	3-Me, 4-Me-Ph	124°C	
419	Me	H	H	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	178°C	
420	Me	H	H	/	/	C ₁	4-Piperazin-1-yl	4-Cl-1-Naphtha-	152°C	
421	Me	H	H	/	/	C ₁	4-Piperazin-1-yl	lin		
422	Me	H	H	/	/	C ₁	4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidi-	196°C (HCl)	
423	Me	H	H	/	/	C ₁	4-Piperazin-1-yl	3-Isochinolin	63°C	
424	Me	H	H	/	/	CH ₂ -C(CH ₃)- CH ₂	4-Piperazin-1-yl	3-CF ₃ -Ph	184°C (HCl)	
425	Me	H	H	/	/	CH ₂ -C(CH ₃)- CH ₂	4-Piperazin-1-yl	5-Tetralin	CH ₂ -C(CH ₃)-C H ₂ 177°C	
426	Me	H	H	/	/	CH ₂ -CH(OH)- CH ₂	4-Piperazin-1-yl	4-Indan	CH ₂ -C(CH ₃)-C H ₂ 156°C	
427	Me	H	H	/	/	CH ₂ -CH(OH)- CH ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	177°C	
428	Me	H	H	/	/	CH ₂ -CH(CH ₃) -CH ₂	4-Piperazin-1-yl	2-OCH ₃ -Ph	160°C	
429	Me	H	H	/	/	C ₄	4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	220°C (HCl)	
430	Me	6-NR ⁵ R ⁶	H	H	H	C ₃	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	183°C	
431	Me	6-NR ⁵ R ⁶	H	COPh	H	C ₁	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	127°C	
432	Me	6-NR ⁵ R ⁶	H	COMe	H	C ₁	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	197°C	
433	Me	6-NR ⁵ R ⁶	H	Pyrrol	/	C ₁	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	269°C (HCl)	

83

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

84

NR	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar
434	Me	6-NO ₂	H	/	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-y1	1-Naphthalin
435	Et	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	3-CF ₃ -Ph
436	Et	H	H	/	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-y1	1-Naphthalin
437	Prop	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-y1	3-CF ₃ -Ph
438	Prop	H	H	/	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-y1	3-CF ₃ -Ph
439	Et	H	H	/	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-y1	3-CF ₃ -Ph
440	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazine-1-y1	2-Me-Ph
441	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazine-1-y1	2-OH-Ph
442	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazine-1-y1	2-Br-Ph
443	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazine-1-y1	2-CF ₃ -Ph
444	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazine-1-y1	2-OMe-Ph
445	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazine-1-y1	2-CN-Ph
446	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopiperazine-1-y1	Ph
447	Me	H	H	H	H	/	C ₂	4-Homopiperazine-1-y1	2-NR ₅ R ₆ -Ph
448	Me	H	H	Me	Me	/	C ₂	4-Homopiperazine-1-y1	2-NR ₅ R ₆ -Ph

55

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

85

Nr	R1/R2	R3	R4	R5	R6	R7	A	B	Ar
449	Me	H	H	/	H	C ₂	4-Homopipera-	2-CO ₂ R ¹ -Ph	
450	Me	H	H	/	Me	C ₂	4-Homopipera-	2-CO ₂ R ⁷ -Ph	
451	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Homopipera-	3-EtBu-Ph	
452	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Homopipera-	3-Me-Ph	
453	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Homopipera-	3-CF ₃ -Ph	
454	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Homopipera-	3-Cl-Br	
455	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Homopipera-	3-Ome-Ph	
456	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Homopipera-	4-NO ₂ -Ph	
457	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Homopipera-	4-Ph-Ph	
458	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Homopipera-	4-F-Ph	
459	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Homopipera-	3-Cl, 4-Me-Ph	
460	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Homopipera-	2-Me, 6-Me-Ph	
						zin-1-y ₁			

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

86

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar
461	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopipera-	2-Me, 3-Me-Ph
462	Me	H	H	/	/	/	C ₂	zin-1-y1	4-Homopipera-
								zin-1-y1	2-Et, 3,-Et-Ph
463	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopipera-	3-t-Bu, 5-CF ₃ -Ph
								zin-1-y1	
464	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopipera-	2-OMe, 5-Ph-Ph
								zin-1-y1	
465	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopipera-	2-OMe, 4-Cl, 5-Me-
								zin-1-y1	Ph
466	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopipera-	2-Me, 4-CF ₃ -
								zin-1-y1	Ph
467	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopipera-	5-Tetralin
								zin-1-y1	
468	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopipera-	4-Indan
								zin-1-y1	
469	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopipera-	1-Naphthalin
								zin-1-y1	
470	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopipera-	2-OMe-1Naphthalin
								zin-1-y1	
471	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopipera-	2-Me-1Naphthalin
								zin-1-y1	
472	Me	H	H	/	/	/	C ₂	4-Homopipera-	7-OMe-1-Naphthal
								zin-1-y1	in

5

10

15

20

25

30

35

4

4

5

55

NR	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar
473	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Homopiperazine-1-yl	8-Me-1-Naphthalin	
474	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Homopiperazine-1-yl	2-Chinazolin	
475	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Homopiperazine-1-yl	3-Indol	
476	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Homopiperazine-1-yl	1-Phthalazin	
477	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Homopiperazine-1-yl	2-Chinolin	
478	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Homopiperazine-1-yl	1-Isochinolin	
479	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Homopiperazine-1-yl	2-Pyrimidin	
480	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Homopiperazine-1-yl	4-Isochinolin	$[M+H]^+=451$
481	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Homopiperazine-1-yl	3-Isochinolin	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d ₆) δ=1.5 (6H, s), 8.7 (1H, d)
482	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Homopiperazine-1-yl	2-tBu, 4-CF ₃ -6-Pyr imidin	
483	Me	H	H	/	/	C ₂	4-Homopiperazine-1-yl	2-Pyridin	
484	Me	H	H	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	4-Indan	

5

10

20

25

30

35

40

45

50

55

88

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar
485	Me	H	H	/	/	C ₃	4-Piperidin-1-yl	2-Me-Ph	
486	Me	H	H	/	/	C ₃	4-Piperidin-1-yl	2-OH-e-Ph	
487	Me	H	H	H	/	C ₃	4-Piperidin-1-yl	2-NR ⁵ R ⁶ -Ph	
488	Me	H	H	/	/	Me	C ₃	4-Piperidin-1-yl	2-CO ₂ R ⁷ -Ph
489	Me	H	H	/	/	C ₃	4-Piperidin-1-yl	3-tBu-Ph	
490	Me	H	H	/	/	C ₃	4-Piperidin-1-yl	2-Me-3-Me-Ph	
491	Me	H	H	/	/	C ₃	4-Piperidin-1-yl	5-Tetralin	
492	Me	H	H	/	/	C ₃	4-Piperidin-1-yl	4-Indan	
493	Me	H	H	/	/	C ₃	4-Piperidin-1-yl	1-Naphthalin	
494	Me	H	H	/	/	C ₃	4-Piperidin-1-yl	2-Me-1-Naphtha- lin	
495	Me	H	H	/	/	C ₃	4-Piperidin-1-yl	2-Pyrimidin	
496	Me	H	H	/	/	C ₃	4-Piperidin-1-yl	1-Phthalazin	
497	Me	H	H	/	/	C ₃	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin- 1-yl	2-Me-2': -2-OH-e-Ph	
498	Me	H	H	/	/	C ₃	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin- 1-yl	2-OH-e-Ph	
499	Me	H	H	H	/	C ₃	4-Tetrahydro- 1,2,3,6-pyridin- 1-yl	2-NR ⁵ R ⁶ -Ph	

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar
500	Me	H	H	/	/	Me	C ₃	4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-CO ₂ R ⁷ -Ph
501	Me	H	H	/	/	C ₃		4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	3-tBu-Ph
502	Me	H	H	/	/	C ₃		4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Me,3-Me-Ph
503	Me	H	H	/	/	C ₃		4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	5-Tetralin
504	Me	H	H	/	/	C ₃		4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	4-Indan
505	Me	H	H	/	/	C ₃		4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Naphthalin
506	Me	H	H	/	/	C ₃		4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Me-1-Naphthalin
507	Me	H	H	/	/	C ₃		4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	2-Pyrimidin
508	Me	H	H	/	/	C ₃		4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin-1-yl	1-Phthalazin

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

90

Nr	R1/R2	R3	R4	R5	R6	R7	A	B	Ar
509	Me	H	H	/	/	C ₃	4-Homopiperazine-1-yl	2-Me-Ph	
510	Me	H	H	/	/	C ₃	4-Homopiperazine-1-yl	2-Me, 3-Me-Ph	
511	Me	H	H	/	/	C ₃	4-Homopiperazine-1-yl	5-Tetralin	
512	Me	H	H	/	/	C ₃	4-Homopiperazine-1-yl	2-Me-1-Naphthalin	
513	Me	H	H	/	/	C ₃	4-Homopiperazine-1-yl	2-Pyrimidin	
514	Me	H	H	/	/	CH ₂ -C(CH ₃)-	4-Piperazin-1-yl	2-Me, 3-Me-Ph	
515	Me	H	H	/	/	CH ₂ -C(CH ₃)-	4-Piperazin-1-yl	2-Oxo-1-Naphthalin	
516	Me	H	H	/	/	CH ₂ -C(CH ₃)-	4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
517	Me	H	H	/	/	CH ₂ -C(CH ₃)-	4-Piperidin-1-yl	2-Me-Ph	
518	Me	H	H	/	/	CH ₂ -C(CH ₃)-	4-Piperidin-1-yl	2-Me, 3-Me-Ph	
519	Me	H	H	/	/	CH ₂ -C(CH ₃)-	4-Piperidin-1-yl	5-Tetralin	
520	Me	H	H	/	/	CH ₂ -C(CH ₃)-	4-Piperidin-1-yl	1-Naphthalin	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

91

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar
521	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-	4-Piperidin-1-yl	2-O-Me-1-Naphtha-
							CH ₂		lin
522	Me	H	H	H	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-	4-Piperidin-1-yl	2-Pyrimidin
							CH ₂		
523	Me	H	H	H	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-	4-Piperidin-1-yl	2-Chinolin
							CH ₂		
524	Me	H	H	H	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-	4-Tetrahydropy-	2-Me-Ph
							CH ₂	ridin-1-yl	
525	Me	H	H	H	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-	4-Tetrahydropy-	2-Me, 3-Me-Ph
							CH ₂	ridin-1-yl	
526	Me	H	H	H	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-	4-Tetrahydropy-	5-tetralin
							CH ₂	ridin-1-yl	
527	Me	H	H	H	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-	4-Tetrahydropy-	1-Naphthalin
							CH ₂	ridin-1-yl	
528	Me	H	H	H	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-	4-Tetrahydropy-	2-O-Me-1-Naphtha-
							CH ₂	ridin-1-yl	lin
529	Me	H	H	H	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-	4-Tetrahydropy-	2-Pyrimidin
							CH ₂	ridin-1-yl	
530	Me	H	H	H	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-	4-Tetrahydropy-	2-Chinolin
							CH ₂	ridin-1-yl	
531	Me	H	H	H	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-	4-Homopipera-	2-Me-Ph
							CH ₂	zin-1-yl	
532	Me	H	H	H	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)-	4-Homopipera-	2Me, 3-Me-Ph
							CH ₂	zin-1-yl	

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

92

NR	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar
533	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)- CH ₂	4-Homopiperazine-1-yl	5-Tetralin
534	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)- CH ₂	4-Homopiperazine-1-yl	1-Naphthalin
535	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)- CH ₂	4-Homopiperazine-1-yl	2-Ome-1-Naphthalin
536	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)- CH ₂	4-Homopiperazine-1-yl	2-Pyrimidin
537	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -C(CH ₂)- CH ₂	4-Homopiperazine-1-yl	2-Chinolin
538	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -CH(OH)- CH ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Me-Ph
539	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -CH(OH)- CH ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Me, 3-Me-Ph
540	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -CH(OH)- CH ₂	4-Piperazin-1-yl	5-Tetralin
541	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -CH(OH)- CH ₂	4-Piperidin-1-yl	2-Ome-1-Naphthalin
542	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -CH(OH)- CH ₂	4-Tetrahydropyridin-1-yl	2-Pyrimidin
543	Me	H	H	/	/	/	CH ₂ -CH(OH)- CH ₂	4-Homopiperazin-1-yl	2-Chinolin
544	Me	H	H	/	/	/	C ₂ -N(Me)-C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Me-Ph
545	Me	H	H	/	/	/	C ₂ -N(Me)-C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Me, 3-Me-Ph
546	Me	H	H	/	/	/	C ₂ -N(Me)-C ₂	4-Piperazin-1-yl	5-Tetralin

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

93

Nr	R1/R2	R3	R4	R5	R6	R7	A	B	Ar
547	Me	H	H	/	/	C ₂ -N(Me)-C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
548	Me	H	H	/	/	C ₂ -N(Me)-C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-Ome-1-Naphtha-	lin
549	Me	H	H	/	/	C ₂ -N(Me)-C ₂	4-Tetrahydropy-ridin-1-yl	2-Pyrimidin	
550	Me	H	H	/	/	C ₂ -N(Me)-C ₂	4-Homopipera-zin-1-yl	2-Chinolin	
551	Me	H	H	/	/	CH ₂ -CH(CH ₃)	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
552	Me	H	H	/	/	CH ₂ -CH(CH ₃)	4-Piperidin-1-yl	2-Me, 3-Me-Ph	
553	Me	H	H	/	/	CH ₂ -CH(CH ₃)	4-Tetrahydropy-ridin-1-yl	2-Pyrimidin	
554	Me	H	H	/	/	CH ₂ -CH(CH ₃)	4-Homopipera-zin-1-yl	2-Ome-Naphthalin	
555	5-Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	5-Tetralin	
556	5-Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
557	5-Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Ome-Ph	
558	5-Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	
559	5-Me	H	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Ome-Naphthalin	
560	Me	5-Me	H	/	/	C ₂	4-Piperidin-1-yl	2-Me, 3-Me-Ph	
561	Me	5-Me	H	/	/	C ₂	4-Tetrahydropy-ridin-1-yl	2-Chinolin	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar
562	Me	5-Me	H	/	/	C ₂	4-Homopiperazine-1-yl	2-Cl-Ph	
563	Me	5-Me	H	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	5-Tetralin	
564	Me	5-Me	H	/	/	C ₃	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
565	Me	5-Me	H	/	/	C ₃	4-Piperidin-1-yl	2-Pyrimidin	
566	Me	5-Me	H	/	/	C ₃	4-Tetrahydropyridin-1-yl	2-Me, 3Me Ph	
567	Me	5-Me	H	/	/	C ₃	4-Homopiperazine-1-yl	2-OMe-Naphthalin	
568	Me	5-OH	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
569	Me	6-OMe	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
570	Me	4-F	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
571	Me	6-OMe	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
572	Me	4-CP ₃	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
573	Me	6-CO ₂ R ⁷	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
574	Me	6-CO ₂ R ⁷	H	/	/	Me	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
575	Me	4-CN	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
576	Me	4(-C ₂ -Ph)	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
577	Me	4[-C ₄ -(4-Cl)-Ph]	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
578	Me	4[-C ₂ -(2-OMe)Ph]	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

95

Nr	R1/R2	R3	R4	R5	R6	R7	A	B	Ar
579	Me	4[C ₂ -(3-CF ₃)Ph]	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
580	Me	4[C ₂ -(2-Me)Ph]	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
581	Me	4[C ₂ -(2-NH ₂)Ph]	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
582	Me	4[C ₂ -(4-NO ₂)Ph]	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
583	Me	4[C ₂ -(4-OH)Ph]	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
584	Me	6-NR ₅ R ₆	H	Me	H	/	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
585	Me	6-NR ₅ R ₆	H	CO Me	H	/	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
586	Me	6-NR ₅ R ₆	H	CO ₂ Et	H	/	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
587	Me	6-NR ₅ R ₆	H	H	H	/	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
588	Me	6-NR ₅ R ₆	H	Piperazin	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	1-Naphthalin	
589	Me	6-NR ₅ R ₆	H	Me	H	C ₃	4-Piperidin-1-yl	5-Tetralin	
590	Me	6-NR ₅ R ₆	H	CO Ph	H	C ₃	4-Piperidin-1-yl	5-Tetralin	
591	Me	6-NR ₅ R ₆	H	CO Me	H	C ₃	4-Piperidin-1-yl	5-Tetralin	
592	Me	6-NR ₅ R ₆	H	/	/	C ₃	4-Piperidin-1-yl	5-Tetralin	
593	Me	6-Pyrrrol	H	/	/	C ₃	4-Piperidin-1-yl	5-Tetralin	
594	Et	H	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Me-Ph	
595	Et	H	H	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-Pyrimidin	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

96

Nr	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A	B	Ar
596	Et	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	2-OMe-1-Naphtha-
597	Et	H	H	/	/	/	C ₂	4-Piperazin-1-yl	Lin 2-Me, 3-Me-Ph

55

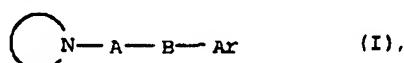
5

Diese Verbindungen eignen sich für die Behandlung von zentral-nervös bedingten Gemütsstörungen wie saisonale affektive Störungen und Dysthymie. Dazu gehören auch Angstzustände wie generalisierte Angst, Panikanfälle, Soziophobie, Zwangsnurosen und post-traumatische Stress-Symptome, Gedächtnissstörungen einschließlich Demenz, Amnesien und altersbedingter Gedächtnisschwund sowie psychogene Essstörungen wie Anorexia nervosa und Bulimia nervosa.

10

15

10 Es wurde nun gefunden, daß sich Verbindungen der Formel I



15

20

worin

20 A für verzweigtes oder unverzweigtes (C_{1-10})-Alkylen oder gerad-kettiges oder verzweigtes (C_{2-10})-Alkylen steht, das wenigstens eine Gruppe Z umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR², Cyclopropyl, CO₂, CHO₂, einer Doppel- oder einer Dreifachbindung,

25

25 B für 4-Piperidin, 4-Tetrahydro-1,2,3,6-pyridin, 4-Piperazin oder die entsprechenden um eine Methylengruppe vergrößerten Ringverbindungen steht, wobei die Verknüpfung zu A über ein N-Atom von B erfolgt und

30

30 Ar für Phenyl, das gegebenenfalls durch (C_{1-6}) Alkyl verzweigt oder unverzweigt, O-(C_{1-6})-Alkyl verzweigt oder unverzweigt, OH, F, Cl, Br, I, Trifluormethyl, NR², CO₂R², Cyano oder Phenyl substituiert ist, Tetralin, Indan, höherkondensierte Aromaten wie Naphthalin, das gegebenenfalls durch (C_{1-6}) Alkyl oder O(C_{1-6}) Alkyl substituiert ist, Anthracen oder 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen mit 1 bis 2 Hetero-atomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter O und N, die noch mit weiteren aromatischen Resten anelliert sein können.

35

35 40 R³ — N — für X — — N — oder — R¹ steht,

40

45

55

98

5 einer der beiden Reste X, Y für CH₂ und der andere für NR⁹ steht.

R¹,R² unabhängig voneinander für C₁-C₆-Alkyl stehen,

10 R³,R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-6) Alkyl verzweigt oder unverzweigt, OH, O-(C₁-6)-Alkyl verzweigt oder unverzweigt, F, Cl, Br, I, Trifluormethyl, NR⁵R⁶, CO₂R⁷, Nitro, Cyano, Pyrrol, für einen Phenylalkyl C₁-C₄ Rest, der 15 seinerseits am Aromaten durch F, Cl, Br, I, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Cyano oder Nitro substituiert sein kann,

20 R⁵,R⁶ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-6) Alkyl verzweigt oder unverzweigt, COPh, CO₂tBu, CO-(C₁-4)-Alkyl oder zusammen für einen 5- oder 6-gliedrigen Ring, der gegebenenfalls ein zweites N enthält (z.B. Piperazin) stehen,

25 R⁷ für Wasserstoff und (C₁-6) Alkyl verzweigt oder unverzweigt steht,

30 R⁸ für Wasserstoff und C₁-C₄ Alkyl steht,

35 R⁹ für Wasserstoff, (C₁-6) Alkyl verzweigt oder unverzweigt, CO-(C₁-4)-Alkyl, CO₂tBu, CO-Aryl und einen Phenylalkyl-C₁-C₄-Rest, der seinerseits am Aromaten durch F, Cl, Br, I, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Cyano oder Nitro substituiert sein kann, steht,

sowie deren Salze,

40 30 zur Herstellung von Medikamenten zur Prophylaxe und Therapie von Neurodegeneration, Hirntrauma und zerebraler Ischämie, insbesondere Schlaganfall, bzw. den durch diese Krankheiten hervorgerufenen Folgeerkrankungen, eignen.

45 35 Eine erfindungsgemäße Verwendung betrifft auch die Neuroprotektion.

40 Die Herstellung dieser Pyrimidin-Derivate ist in den eingangs erwähnten Patentschriften beschrieben.

45 45 Die Herrichtung als Medikament erfolgt mit einer Verbindung der Formel I oder deren pharmakologisch verträglichen Säureadditions-salz als Wirkstoff zusammen mit üblichen Träger- und Verdünnungsmitteln.

50

55

99

5 Die erfindungsgemäßen Verwendung kann in üblicher Weise oral oder
parenteral, intravenös oder intramuskulär erfolgen.

10 15 Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten
sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die
tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 1 und 100 mg/kg Körper-
gewicht bei oraler Gabe und zwischen 0,1 und 10 mg/kg Körper-
gewicht bei parenteraler Gabe.

20 25 30 Die Medikamente können in gebräuchlichen galenischen Appli-
kationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als
Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees,
Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden
in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit
den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füll-
stoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließ-
reguliermitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiernmitteln,
Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien
und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et. al:
20 Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978).
Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff
normalerweise in einer Menge von 1 bis 99 Gew.-%.

35 40 45 50 55

30**35****40****45**

55

Claims

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

100

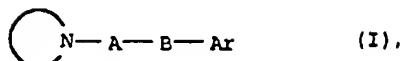
5

Patentanspruch

1. Verwendung von Verbindungen der Formel I

5

10



10 worin

15

A für verzweigtes oder unverzweigtes (C_{1-10})-Alkylen oder geradkettiges oder verzweigtes (C_{2-10})-Alkylen steht, das wenigstens eine Gruppe Z umfaßt, die ausgewählt ist unter

15

O , S , NR^1 , Cyclopropyl, CO_2 , $CHOH$, einer Doppel- oder einer Dreifachbindung.

20

B für 4-Piperidin, 4-Tetrahydro-1,2,3,6 pyridin, 4-Piperazin oder die entsprechenden um eine Methylen-

20

gruppe vergrößerten Ringverbindungen steht, wobei die Verknüpfung zu A über ein N-Atom vom B erfolgt und

25

Ar für Phenyl, das gegebenenfalls durch (C_{1-6}) Alkyl verzweigt oder unverzweigt, $O-(C_{1-6})$ -Alkyl verzweigt oder unverzweigt, OH , F , Cl , Br , I , Trifluormethyl, NR^2_2 ,

30

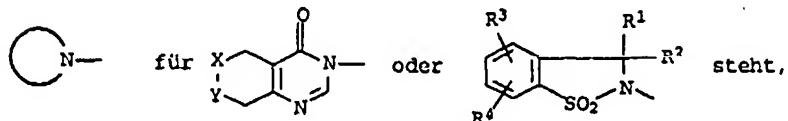
CO_2R^2 , Cyano oder Phenyl substituiert ist, Tetralin, Indan, höherkondensierte Aromaten wie Naphthalin, das gegebenenfalls durch (C_{1-4}) Alkyl oder $O(C_{1-4})$ Alkyl substituiert ist, Anthracen oder 5- oder 6-gliedrige

30

aromatische Heterocyclen mit 1 bis 2 Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter O und N , die noch mit weiteren aromatischen Resten anelliert sein können,

35

35



40

45

einer der beiden Reste X, Y für CH_2 und der andere für NR^3 steht,

R^1, R^2 unabhängig voneinander für C_{1-C_6} -Alkyl stehen,

45

50

55

101

5 R³, R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁₋₆) Alkyl
 verzweigt oder unverzweigt, OH, -O-(C₁₋₆)-Alkyl verzweigt
 oder unverzweigt, F, Cl, Br, I, Trifluormethyl, NR⁵R⁶,
 CO₂R⁷, Nitro, Cyano, Pyrrol, für einen Phenylalkyl

10 C_{1-C₄} Rest, der seinerseits am Aromaten durch F, Cl, Br,
 I, C_{1-C₄} Alkyl, C_{1-C₄} Alkoxy, Trifluormethyl, Hydroxy,
 Amino, Cyano oder Nitro substituiert sein kann, steht.

15 R⁵, R⁶ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁₋₆) Alkyl
 verzweigt oder unverzweigt, COPh, CO₂tBu, CO-(C₁₋₄)-Alkyl
 oder zusammen für einen 5- oder 6-gliedrigen Ring, der
 gegebenenfalls ein zweites N enthält (z. B. Piperazin)
 steht,

20 R⁷ für Wasserstoff und (C₁₋₆) Alkyl verzweigt oder unver-
 zweigt steht,

25 R⁸ für Wasserstoff und C_{1-C₄} Alkyl steht,

30 R⁹ für Wasserstoff, (C₁₋₆) Alkyl verzweigt oder unverzweigt,
 CO-(C₁₋₄)-Alkyl, CO₂tBu, CO-Aryl und einen Phenylalkyl-
 C_{1-C₄}-Rest, der seinerseits am Aromaten durch F, Cl, Br,
 I, C_{1-C₄} Alkyl, C_{1-C₄} Alkoxy, Trifluormethyl, Hydroxy,
 Amino, Cyano oder Nitro substituiert sein kann, steht,
 sowie deren Salze mit pharmakologisch verträglichen Säuren
 zur Herstellung von Medikamenten zur Prophylaxe und Therapie
 von zerebraler Ischämie und Schlaganfall.

35

40

45

50

55

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No	PCT/EP 99/10275
----------------------	-----------------

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/519 A61K31/428 A61K31/454 A61K31/4439 A61K31/496 A61K31/551 A61P9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
--

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 360 077 A (TROPONWERKE GMBH & CO KG) 28 March 1990 (1990-03-28) abstract page 2, line 1 -page 3, line 54; claims; examples	1
Y	BIELENBERG, G. W. ET AL: "5-Hydroxytryptamine1A agonists. A new therapeutic principle for stroke treatment" STROKE (DALLAS) (1990), 21(12, SUPPL.), IV-161-IV-163 , XP000911082 the whole document ----- -/-/-	1

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 May 2000

Date of mailing of the international search report

14/06/2000

Name and mailing address of the IBA
European Patent Office, P.B. 5618 Patenttaan 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo n.
Fax. (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoff, P

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. No.
PCT/EP 99/10275

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	WO 99 20616 A (BACH ALFRED ;BASF AG (DE); DULLWEBER UTA (DE); WICKE KARSTEN (DE)); 29 April 1999 (1999-04-29) cited in the application the whole document	1
P,A	WO 99 21857 A (BACH ALFRED ;BASF AG (DE); DULLWEBER UTA (DE); WICKE KARSTEN (DE)); 6 May 1999 (1999-05-06) cited in the application the whole document	1
A	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US IMUDA, JUNICHI ET AL: "Preparation of heterocyclic compounds as psychotropic agents" retrieved from STN Database accession no. 117:48598 XP002139262 abstract & JP 04 054181 A (MITSUI SEKIYU KAGAKU KOGYO K. K., JAPAN; MITSUI SEIYAKU KOGYO K. K.) 21 February 1992 (1992-02-21)	1
A	DE 36 20 643 A (SANDOZ AG) 22 January 1987 (1987-01-22) the whole document	1
A	F CLAUDI ET AL: "3-'2-(4-Fluorobenzoyl)piperidin-1-yl!ethyl 11-5,6,7,8-tetrahydro-4(3H)- quinazolinones: serotonin 5-HT2A receptor antagonists endowed with potent central action" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY.CHIMICA THERAPEUTICA,FR,EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS. vol. 32, no. 7/08, 1 January 1997 (1997-01-01), pages 651-659, XP002095654 ISSN: 0223-5234 the whole document	1

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of record sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l. Appl. No.
PCT/EP 99/10275

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0360077 A	28-03-1990	DE 3831888 A AT 91623 T AU 619895 B AU 4145689 A CA 1331139 A DE 58904960 D DK 461689 A ES 2058426 T FI 894404 A HU 52699 A, B IE 62697 B IL 91660 A JP 2121935 A JP 2669507 B KR 135307 B KR 149275 B KR 146486 B KR 149274 B PH 26920 A US 4988700 A US 5070102 A US 5155128 A US 5200410 A		29-03-1990 15-08-1993 06-02-1992 29-03-1990 02-08-1994 26-08-1993 21-03-1990 01-11-1994 21-03-1990 28-08-1990 22-02-1995 18-08-1993 09-05-1990 29-10-1997 23-04-1998 15-10-1998 17-08-1998 15-10-1998 03-12-1992 29-01-1991 03-12-1991 13-10-1992 06-04-1993
WO 9920616 A	29-04-1999	DE 19746612 A AU 1149799 A HR 980555 A		29-04-1999 10-05-1999 31-08-1999
WO 9921857 A	06-05-1999	DE 19747063 A AU 9748498 A HR 980554 A		29-04-1999 17-05-1999 31-08-1999
JP 4054181 A	21-02-1992	NONE		
DE 3620643 A	22-01-1987	AU 5894086 A BE 904945 A CH 668426 A DK 292986 A ES 556363 D ES 8802154 A ES 557723 D ES 8802045 A FI 862644 A FR 2587342 A GB 2177395 A, B GR 861601 A HU 43600 A IT 1203806 B LU 86487 A NL 8601494 A PH 23389 A SE 8602723 A US 4892879 A US 4737500 A		24-12-1986 18-12-1986 30-12-1988 23-12-1986 01-04-1988 16-06-1988 16-03-1988 01-06-1988 23-12-1986 20-03-1987 21-01-1987 20-10-1986 30-11-1987 23-02-1989 13-01-1987 16-01-1987 26-07-1989 23-12-1986 09-01-1990 12-04-1988

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Interne Aktenzeichen
PCT/EP 99/10275

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
IPK 7 A61K31/519 A61K31/428 A61K31/454 A61K31/4439 A61K31/496 A61K31/551 A61P9/10		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationszeichen) IPK 7 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der Internationalen Recherche herangezogene elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
C. ALS WESENTLICH ANGESIEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 360 077 A (TROPONWERKE GMBH & CO KG) 28. März 1990 (1990-03-28) Zusammenfassung Seite 2, Zeile 1 -Seite 3, Zeile 54; Ansprüche; Beispiele	1
Y	BIELENBERG, G. W. ET AL: "5-Hydroxytryptamine1A agonists. A new therapeutic principle for stroke treatment" STROKE (DALLAS) (1990), 21(12, SUPPL.), IV-161-IV-163 , XP000911082 das ganze Dokument	1
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweckmäßig erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum eines anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie z.B. Crt.)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benennung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht konkurriert, sondern nur zum Verständnis des Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben wird</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindender Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindender Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann herstellbar ist</p> <p>"a" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendetermin des Internationalen Recherchenberichte	
31. Mai 2000	14/06/2000	
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchebehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentklass 2 NL - 2280 HV Hoofddorp Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter
1	Hoff, P	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Interne Aktenzeichen
PCT/EP 99/10275

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGEBEHNE UNTERRLAGEN		
Kategorie*	Beschriftung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bet. Anspruch Nr.
P,Y	WO 99 20616 A (BACH ALFRED ;BASF AG (DE); DULLWEBER UTA (DE); WICKE KARSTEN (DE)); 29. April 1999 (1999-04-29) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1
P,A	WO 99 21857 A (BACH ALFRED ;BASF AG (DE); DULLWEBER UTA (DE); WICKE KARSTEN (DE)); 6. Mai 1999 (1999-05-06) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1
A	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US IMUDA, JUNICHI ET AL: "Preparation of heterocyclic compounds as psychotropic agents" retrieved from STN Database accession no. 117:48598 XP002139262 Zusammenfassung & JP 04 054181 A (MITSUI SEKIYU KAGAKU KOGYO K. K., JAPAN;MITSUI SEIYAKU KOGYO K. K.) 21. Februar 1992 (1992-02-21)	1
A	DE 36 20 643 A (SANDOZ AG) 22. Januar 1987 (1987-01-22) das ganze Dokument	1
A	F CLAUDI ET AL: "3-'2-(4-Fluorobenzoyl)piperidin-1-yllethy l!-5,6,7,8-tetrahydro-4(3H)- quinazolinones: serotonin 5-HT2A receptor antagonists endowed with potent central action" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY.CHIMICA THERAPEUTICA,FR.EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, Bd. 32, Nr. 7/08, 1. Januar 1997 (1997-01-01), Seiten 651-659, XP002095654 ISSN: 0223-5234 das ganze Dokument	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intell. nationale Aktenzeichen
PCT/EP 99/10275

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0360077 A	28-03-1990	DE 3831888 A AT 91623 T AU 619895 B AU 4145689 A CA 1331139 A DE 58904960 D DK 461689 A ES 2058426 T FI 894404 A HU 52699 A,B IE 62697 B IL 91660 A JP 2121935 A JP 2669507 B KR 135307 B KR 149275 B KR 146486 B KR 149274 B PH 26920 A US 4988700 A US 5070102 A US 5155128 A US 5200410 A	29-03-1990 15-08-1993 06-02-1992 29-03-1990 02-08-1994 26-08-1993 21-03-1990 01-11-1994 21-03-1990 28-08-1990 22-02-1995 18-08-1993 09-05-1990 29-10-1997 23-04-1998 15-10-1998 17-08-1998 15-10-1998 03-12-1992 29-01-1991 03-12-1991 13-10-1992 06-04-1993
WO 9920616 A	29-04-1999	DE 19746612 A AU 1149799 A HR 980555 A	29-04-1999 10-05-1999 31-08-1999
WO 9921857 A	06-05-1999	DE 19747063 A AU 9748498 A HR 980554 A	29-04-1999 17-05-1999 31-08-1999
JP 4054181 A	21-02-1992	KEINE	
DE 3620643 A	22-01-1987	AU 5894086 A BE 904945 A CH 668426 A DK 292986 A ES 556363 D ES 8802154 A ES 557723 D ES 8802045 A FI 862644 A FR 2587342 A GB 2177395 A,B GR 861601 A HU 43600 A IT 1203806 B LU 86487 A NL 8601494 A PH 23389 A SE 8602723 A US 4892879 A US 4737500 A	24-12-1986 18-12-1986 30-12-1988 23-12-1986 01-04-1988 16-06-1988 16-03-1988 01-06-1988 23-12-1986 20-03-1987 21-01-1987 20-10-1986 30-11-1987 23-02-1989 13-01-1987 16-01-1987 26-07-1989 23-12-1986 09-01-1990 12-04-1988